МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

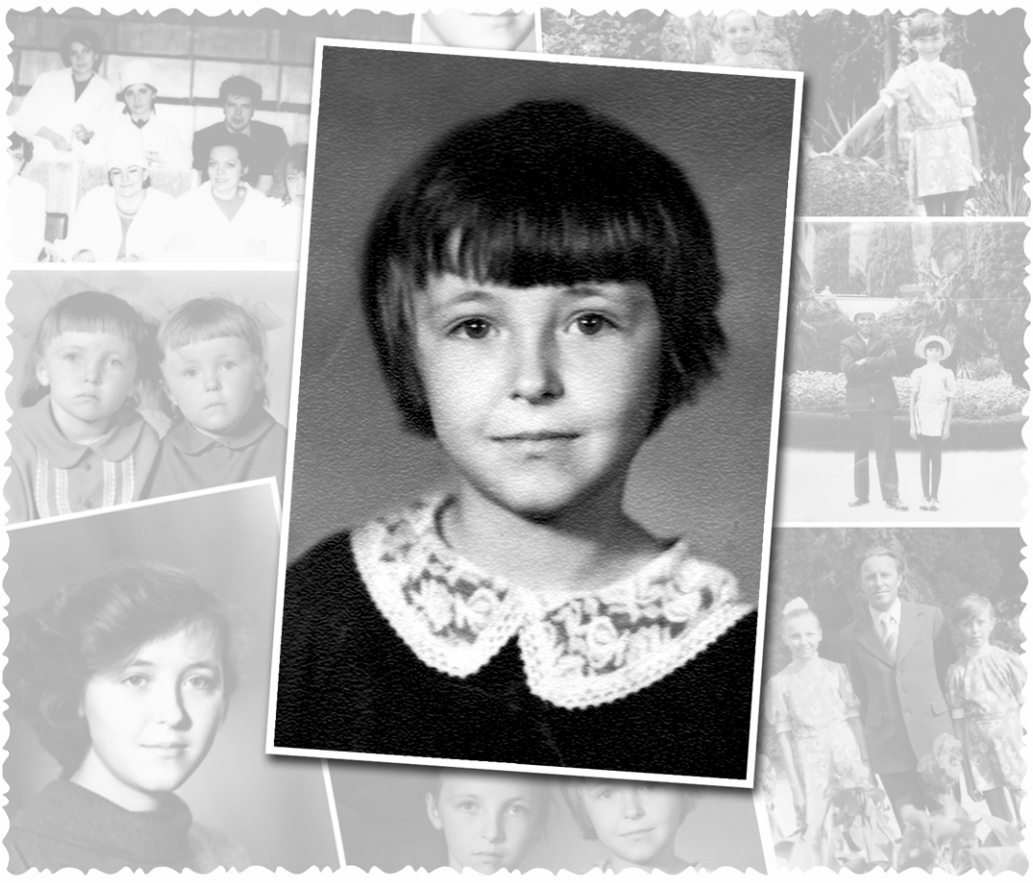
Педиатрия

Восточная Европа

2025, том 13, № 1

Pediatrics Eastern Europe

International Scientific Journal 2025 Volume 13 Number 1



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)

9 772307 434000

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Парлазин Нео –
помогает открыть мир, свободный от симптомов аллергии

Таблетки для взрослых и капли детям

При аллергическом насморке

При кожных проявлениях аллергии

ПАРЛАЗИН НЕО (ЛЕВОЦЕТИРИЗИН)

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ.

«Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия). Рег.уд. МЗ РБ № 9383/10/12/15/20 от 22.06.2020г. и № 9384/10/12/15/20 от 02.09.2020г.
Имеет медицинские противопоказания и нежелательные эффекты. При беременности посоветуйтесь с врачом. Реклама.

НОКСИВИН®

Oxymetazoline / Оксиметазолин

Восстанавливает носовое дыхание

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом. Имеет побочные действия и противопоказания. В период беременности и кормления грудью применять по рекомендации врача. Курс приема не более 7 дней. Не более 3-ех раз в день. На правах рекламы.

ООО «Фармтехнология» www.ft.by

Мегасеф

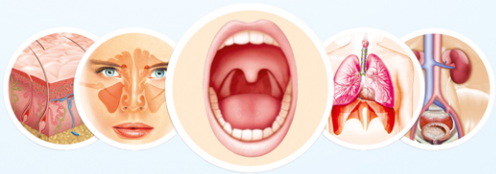
Цефуроксим

Инъекции:
без возрастных ограничений

Таблетки:
250 мг <40
500 мг взрослым и детям ≥40 кг

СТАРТ терапии – СТОП инфекции!

- Единственный цефалоспорин в 2-х формах выпуска
- Широкий спектр действия
- Возможность ступенчатой терапии
- Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей
- Лечение обострений хронического бронхита
- Лечение цистита и неосложненного пиелонефрита
- Лечение инфекций кожи и мягких тканей



Мегасеф

Цефуроксим

Цефуроксим натрия
инъекции 750 мг/флакон
+ ампула **вода для инъекций 6 мл**

Цефуроксим аксетил
таблетки 250 мг №10
таблетки 500 мг №10, №14
в форме пролекарства

Сефпотек

Цефподоксим проксетил 200 мг

№10 (2 блистера по 5 таблеток)

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ЦЕФАЛОСПОРИН 3 ПОКОЛЕНИЯ

в форме пролекарства – не воздействует на кишечную флору!*

- **Широкий спектр действия**
- **Высокоэффективен при лечении тонзиллита, синусита, фарингита**
- **Эффективное лечение пневмонии**
- **Лечение инфекций урогенитального тракта**
- **Эффективен в лечении хронической рецидивирующей инфекции***
- **Взрослым и детям >12 лет**

* Бурьяк Д.В.//Медицинские новости.-2022.-№2.-с.76-78

Сефпотек

Цефподоксим проксетил 200 мг 10 таблеток

Эффективное лечение инфекций без инъекций!

В упаковке 2 блистера по 5 таблеток

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Приём препаратов противопоказан в период беременности.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYII MY TICARET ANONIM SIRKETI»
По адресу: ул. Немига, 5, этаж 4, пом. 71, 220030, Минск, Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by

www.nobel.by

HEALTH IS WORTH IT
Здоровье этого стоит
SAĞLIK İÇİN DEĞER
NOBEL

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия Восточная Европа

International Scientific Journal

Pediatrics Eastern Europe

PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2025, том 13, № 1 **2025 Volume 13 Number 1**

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 «Криэйтив 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: 18.03.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 1 000 экз.
Заказ №

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.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

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 "Krieitiv 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: 18.03.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
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", 2025
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

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)
Атякшин Д.А., д.м.н., Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Белоусова 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)
Вялкова 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)
Гнедько 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)
Прибушеня 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

2025, том 13, № 1 **2025 Volume 13 Number 1**

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.
Реестровая запись 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. Катынское, 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 «Криэйтив 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: 18.03.2025
Дата выхода в свет: 28.03.2025
Формат 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм)
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», 2025

Russia

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on July 17, 2023
Registry entry 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 "Krieitiv 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: 18.03.2025
Release date: 28.03.2025
Format 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm)
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", 2025

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)

Viktoria 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)
Vasiliy 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. Evdakimov (Moscow, Russia)
Aleksey I. Krapivkin, Dr. of Med. Sci., Scientific and Practical Center of Specialized Health Care for Children named after V.F. Voino-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. Mizernitsky, 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., 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. Strogiy, 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)
Leanid 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
Васильев Е.В., Данцев И.С., Колотий А.Д., Кудакаева А.А., Парфененко М.А., Кенис В.М., Юров И.Ю., Воинова В.Ю.
Синдром Морено – Нишимура – Шмидта: поиск генетической причины заболевания 11

Оригинальные исследования
Румянцева А.А., Ивкин А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В.
Речевой статус подростков с врожденными пороками сердца после радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения 44

Абубакирова А.В., Скачкова М.А., Рыбалкина М.Г., Карпова Е.Г.
Современные методы ранней диагностики отклонений нутритивного статуса у детей и подростков 55

Брюханова О.А., Бахитова Р.Х., Максименко З.В., Шангареева Р.Х., Султанов Б.Р., Ильина А.А., Лакман И.А.
Оценка заболеваемости и факторов риска неблагоприятных исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными 64

Аверин В.И.
Тактика неонатолога и педиатра при экстрофии мочевого пузыря 76

Функ В.А., Еремеева А.В.
Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей, ассоциированную с E. coli, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия 82

Риям Сами Хаюн, Хайдер Хусейн Джалуд
Оценка уровней ИЛ-17 и ИЛ-6 у детей с кандидозом, вызванным Candida albicans 89

Волкова Н.В., Солнцева А.В.
Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа 96

Лим М.В., Улугова Х.Т.
Влияние избыточной массы тела у детей на нарушение бронхиальной проходимости 107

Обзоры и лекции
Синельникова А.Г., Синельников Р.И., Сависько А.А., Сависько Ан.А., Павленко В.Д.
Гипертрофия небных миндалин у детей: состояние проблемы 115

Клинический случай
Краснова Л.И., Исайкина С.Н., Гусев Е.А., Рассказова Ю.В.
Орфанное заболевание у ребенка (ихтиозиформная эритродермия Брока) на примере клинического наблюдения 122

Саватеева О.И., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Шабельникова Е.И., Ворона Л.Д., Шатохина О.В., Васильев И.С., Смольянникова А.Б., Макарова Л.М., Шумилов П.В.
Течение неонатального периода у новорожденного с множественными пороками развития и диагностированным синдромом Гольденхара: клиническое наблюдение 130

Применение лекарственных средств
Катышева О.В., Морозов С.Л.
Оценка функции почек на фоне терапии мышечной дистрофии Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами 138

Зарянкина А.И.
Ринит в практике врача-педиатра 148

Педиатрия в лицах
Татьяна Анатольевна Летковская 157

IN THE ISSUE

Leading Article
Vasilyev E., Dantsev I., Kolotii A., Kudakaeva A., Parfenenko M., Kenis V., Iourov I., Voinova V.
Moreno – Nishimura – Schmidt Syndrome: Searching for a Genetic Cause 10

Original Research
Rumiantseva A., Ivkin A., Kameneva V., Potapova N.
Speech Status of Teenagers with Congenital Heart Defect after Correction with Cardiopulmonary Bypass 45

Abubakirova A., Skachkova M., Rybalkina M., Karpova E.
Modern Methods of Early Diagnosis of Nutritional Status Abnormalities in Children and Adolescents 56

Bryukhanova O., Bakhitova R., Maksimenko Z., Shangareeva R., Sultanov B., Ilina A., Lakman I.
Assessment of Morbidity and Risk Factors for Adverse Outcomes of Children Born Very Preterm 65

Averin V.
Tactics of a Neonatologist and Pediatrician in Case of Bladder Exstrophy 77

Funk V., Eremeeva A.
The Results of Catamnestic Follow-up of Children, who Suffered from Urinary Tract Infection, Associated with E. coli, Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase 83

Riyam Sami Khayoon, Hayder Hussein Jalood
Evaluation Levels of IL-17 and IL-6 in Pediatric with Candida Albicans Thrush 88

Volkava N., Solntsava A.
Diabetic Ketoacidosis on the Onset of Type 1 Diabetes and Partial Remission of the Disease in Children with Type 3a Autoimmune Polyglandular Syndrome 97

Lim M., Ulugova H.
The Effect of Overweight in Children on Bronchial Patency Disorders 108

Reviews and Lectures
Sinelnikova A., Sinelnikov R., Savisko A., Savisko An., Pavlenko V.
Hypertrophy of the Palatine Tonsils in Children: State of the Problem 116

Case Report
Krasnova L., Isaikina S., Gusev E., Rasskazova Yu.
Orphan Disease in a Child (Broca's Ichthyosiform Erythroderma) on the Example of Clinical Observation 123

Savateeva O., Khokhlova A., Sarkisyan H., Shabelnikova E., Vorona L., Shatokhina O., Vasiliev I., Smolyannikova A., Makarova L., Shumilov P.
The Course of the Neonatal Period in a Newborn with Multiple Malformations and Diagnosed with Goldenhar Syndrome: A Clinical Observation 131

The Use of Medicines
Katysheva O., Morozov S.
Assessment of Kidney Function in the Context of Duchenne Muscular Dystrophy Therapy with Antisense Oligonucleotides 139

Zariankina A.
Rhinitis in the Practice of a Pediatrician 149

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Уважаемые коллеги!

Рада представить вашему вниманию передовую статью, посвященную открытию генетической причины ранее описанной на клиническом уровне скелетной дисплазии – синдрома Морено – Ниши-мура – Шмидта. Эта публикация является редким и значимым событием для педиатрии и медицинской генетики, поскольку описывает новую генофенотипическую взаимосвязь. Ранее в мировой научной литературе неоднократно публиковались наблюдения за уникальными пациентами с клинической картиной какого-либо моногенного заболевания, возникшего, однако, в результате хромосомной перестройки с одной из точек разрыва, локализованной в определенном гене. Это указывало на связь между наблюдаемым фенотипом и определенным геном и, следовательно, помогало идентифицировать генетическую причину заболевания. Особенностью данной работы явилось то, что сложная хромосомная перестройка изначально выявлена благодаря биоинформатическому анализу данных полногеномного секвенирования и только затем была подтверждена молекулярно-цитогенетическими исследованиями.

Опубликование этой статьи для нашего журнала – большая удача, побудившая обратиться ко всем молодым ученым со следующим предложением: мы готовы максимально быстро (в течение одного квартала) рассматривать ваши большие и малые научные открытия, имеющие отношение к педиатрии, и публиковать их в качестве передовой статьи. Вероятно, многие из этих достижений будут касаться педиатрической генетики, поскольку это один из трендов современной науки. Таким образом молодые ученые получат возможность заявить о своем открытии в журнале, размещенном в базе данных Scopus в открытом доступе, что позволит широкому медицинскому сообществу ознакомиться с результатами важных исследований.

С наилучшими пожеланиями,
главный редактор в России
д.м.н. В.Ю. Воинова

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.001

Vasilyev E.[1] ✉, Dantsev I.[1], Kolotii A.[1, 2], Kudakaeva A.[1], Parfenenko M.[1], Kenis V.[3], Iourov I.[1, 2, 4], Voinova V.[1, 5]
[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] The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia
[4] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[5] Evogen LLC, Moscow, Russia

Moreno – Nishimura – Schmidt Syndrome: Searching for a Genetic Cause

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Vasilyev E. – analyzed genomic data, defined and interpreted the chromosomal rearrangement; Kolotii A., Iourov I. – carried out the cytogenetic and molecular-cytogenetic testing; Dantsev I., Kudakaeva A. – examined the patient and analyzed clinical data; Vasilyev E., Dantsev I., Kudakaeva A., Parfenenko M., Voinova V. – analyzed relevant literature, wrote and edited the manuscript; Kenis V. – suggested the initial clinical hypothesis of MNS.
Informed consent. The authors have the following types of informed voluntary consent: for photographing and using photographic materials for the purpose of their subsequent publication and for other purposes; for genetic testing (proband, father, mother); for the publication of patient materials in medical and scientific journals.
Acknowledgements: the authors thank the Evogen laboratory and the Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome" for the opportunity to conduct whole-genome sequencing.
The article is published in author's edition.

For citation: Vasilyev E., Dantsev I., Kolotii A., Kudakaeva A., Parfenenko M., Kenis V., Iourov I., Voinova V. Moreno – Nishimura – Schmidt Syndrome: Searching for a Genetic Cause. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):10–43. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.001

Submitted: 31.01.2025
Accepted: 11.03.2025
Contacts: vas-evg@yandex.ru

Abstract

We present the clinical characteristics of one new and comparative review of previously described cases of Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome (OMIM #608811) with no known genetic etiology to date. Proband was found to harbour a paracentric inversion inv(12)(q13.1q14) with an insertion ins(12;18)(q14;q11.2q?12.3) by molecular cytogenetic analysis. Signs of a complex de novo chromosomal rearrangement involving chromosomes 12 and 18 damaging 7 protein-coding genes were revealed by family trio whole-genome sequencing. For the first time, we report a case of the novel germline fusion gene *HMGA2-ZNF521* with breakpoints in *HMGA2* intron 3 and *ZNF521* intron 5. Shared phenotype features regarding extreme tall stature of our patient and the only previously described case of germline rearrangement of *HMGA2* inv(12)(p11.22q14.3) allows *HMGA2* to be proposed as a candidate gene for Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome.
Keywords: Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome, overgrowth, *HMGA2*, *ZNF521*, chromosomal rearrangement

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Васильев Е.В.[1] ✉, Данцев И.С.[1], Колотий А.Д.[1, 2], Кудакаева А.А.[1], Парфененко М.А.[1], Кенис В.М.[3], Юров И.Ю.[1, 2, 4], Воинова В.Ю.[1, 5]
[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] Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия
[4] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
[5] ООО «ЭВОГЕН», Москва, Россия

Синдром Морено – Нишимура – Шмидта: поиск генетической причины заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Васильев Е.В. – проанализировал геномные данные, определил и интерпретировал геномные перестройки; Колотий А.Д., Юров И.Ю. – провели цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование; Данцев И.С., Кудакаева А.А. – фенотипировали пациента и проанализировали клинические данные; Васильев Е.В., Данцев И.С., Кудакаева А.А., Парфененко М.А., Воинова В.Ю. – проанализировали научную литературу, написали и отредактировали рукопись; Кенис В.М. – предложил первоначальную клиническую гипотезу МНС.
Информированное согласие. Авторы имеют следующие виды информированных добровольных согласий: на фотографирование и использование фотографических материалов с целью их дальнейшей публикации и в иных целях; на генетическое тестирование (пробанд, отец, мать); на публикацию материалов пациента в медицинских и научных изданиях.
Благодарности: авторы благодарят лабораторию «Эвоген» и благотворительный фонд «Геном жизни» за возможность проведения полногеномного секвенирования.

Для цитирования: Васильев Е.В., Данцев И.С., Колотий А.Д., Кудакаева А.А., Парфененко М.А., Кенис В.М., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. Синдром Морено – Нишимура – Шмидта: поиск генетической причины заболевания. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):10–43. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.001

Подана: 31.01.2025
Принята: 11.03.2025
Контакты: vas-evg@yandex.ru

Резюме

В настоящей работе приводится клиническая характеристика одного нового случая и сравнительный обзор ранее описанных случаев синдрома Морено – Нишимура – Шмидта (OMIM #608811), генетическая этиология которого на сегодняшний день неизвестна. Молекулярно-цитогенетический анализ выявил у пробанда парацентрическую инверсию inv(12)(q13.1q14) с инсерцией ins(12;18)(q14;q11.2q?12.3). В результате полногеномного секвенирования пробанда с родителями обнаружены признаки комплексной *de novo* хромосомной перестройки с участием хромосом 12 и 18 с вовлечением семи белок-кодирующих генов. Впервые выявлен химерный ген *HMGA2-ZNF521* с точками разрыва в интроне 3 *HMGA2* и в интроне 5 *ZNF521*. Сходство клинических фенотипов в отношении экстремальной высокорослости нашего пациента и единственного ранее описанного случая герминальной перестройки *HMGA2* inv(12)(p11.22q14.3) позволяет заявить *HMGA2* на роль гена-кандидата для синдрома Морено – Нишимура – Шмидта.

Ключевые слова: синдром Морено – Нишимура – Шмидта, синдром чрезмерного роста, *HMGA2, ZNF521,* хромосомная перестройка

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ INTRODUCTION

The molecular genetic basis of many heritable disorders remains unidentified, which complicates medical genetic counseling and the development of personalized therapies. One such condition is Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome (OMIM #608811) – a rare skeletal disorder from the group of overgrowth syndromes. To date, the literature contains phenotypic characteristics of the disease for 6 patients, but its genetic etiology has not yet been determined. Clinical manifestations of Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome (MNS) are pre- and postnatal gigantism, facial dysmorphia (macrocephaly, deep-set eyes, edematous eyelids, mild hypertelorism of the eyes, depressed nasal bridge, micrognathia), narrow chest, kyphoscoliosis, lack of subcutaneous fat, large hands and feet, umbilical and inguinal hernias. Hypogonadism is also likely a feature of the syndrome, as indicated by delayed puberty, cryptorchidism, and hypospadias in previously described patients [1]. Skeletal abnormalities include a thickened skull base, spondylodysplasia, wide metaphyses, and advanced bone age. Patients also have abnormalities in the growth hormone/insulin-like growth factor axis [2].

The first clinical description of the syndrome was made by Moreno et al. (1974) [3], who observed a boy with an abnormally high birth weight of 6.87 kg (+9.7 SD), umbilical hernia, limited joint motion, especially in the wrists and ankles, a hoarse voice, and facial features such as prominent brow ridges, deep-set eyes, decreased mandible, and prominent auricles. Radiographic findings included advanced bone age, wide, funnel-shaped metaphyses, enlarged epiphyses, and congenital scoliosis. Thirty years later, Nishimura et al. (2004) reported three unrelated patients with generalized skeletal abnormalities and overgrowth: a boy who died at age 16, a 16-year-old girl, and a 15-month-old boy. The children had basal cranial bone overgrowth, spondylodysplasia, and abnormal tubular bone structure. Bone age was advanced in early childhood. Excessive growth was not related to growth hormone/insulin-like growth factor-1 (GH/IGF1) levels and began before birth in both boys and after birth in the girl. Growth rate did not decrease in adolescence, and high-dose estrogen therapy in the girl failed to induce physeal closure. Height ranged from +4 to +7 SD above average. Delayed puberty in the girl and cryptorchidism and hypospadias in the younger boy suggested that hypogonadism was a component of the syndrome. Facial features present in all described patients included eyelid edema, mild hypertelorism, depressed nasal bridge, and full lower lip.

Following Nishimura, Schmidt et al. (2007) [4] described a 3-year-old German boy with severe pre- and postnatal overgrowth, born with a birth weight of 6600 g (+6.8 SD) and a length of 61 cm (+6 SD) at 34 weeks' gestation complicated by polyhydramnios and insulin-treated gestational diabetes. Phenotypic features included macrobrachycephaly, facial anomalies, small rib cage, long trunk, kyphosis, large hands and feet, lack of subcutaneous fat, umbilical and inguinal hernia, and large joints with contractures. The neonatal period was complicated by hypoglycemic episodes and obstructive apnea, for which a tracheostomy was performed. Intermittent primary hypothyroidism and precocious puberty were diagnosed in the first 2 months of life. Radiographs showed calcification of the skull base and occipital bone, hypoplasia of the thoracic cage, short ribs and platyspondyly, and marked kyphosis at L1. Growth rate and weight gain were accelerated, length and body mass index at 3 years were +9.6 and +2.8 SD, respectively, and kyphosis progressed, resulting in spinal cord compression. Several long bone fractures

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

occurred with minimal trauma. Endocrinological testing showed very low growth factors and high insulin sensitivity.

Then Handa et al. (2017) [2] described a 14-year-old Japanese boy born at 37 weeks' gestation with a length of 54.5 cm (+2.6 SD) and a weight of –4.1 kg (+2.6 SD). Facial dysmorphism included a sloping forehead, bitemporal narrowing, prominent supraorbital ridges, large pinnae, and a small mandible. He had pectus excavatum and a large umbilical hernia that was repaired at 1 year of age. Other physical findings included a narrow ribcage, long trunk, and large hands and feet. Somatic growth accelerated during childhood. At 16 years, the length was 209 cm (+6.7 SD) and weight was 102.7 kg (+4.0 SD). Thoracic kyphosis, contractures of large joints, limb asymmetry, and adipose tissue deficiency, primarily in the trunk, were observed. Progressive thoracic kyphosis required surgical intervention at age 20. Intelligence was normal, and a hoarse voice was noted. Skeletal radiographs at ages 14 and 20 revealed a thickened skull base, narrow rib cage, spondylar dysplasia (megalospondyly, platyspondyly, and kyphoscoliosis), wide ilium with short greater sciatic notches, wide pubic and ischial bones, widened metaphyses, and large epiphyses. Endocrinologic studies revealed suppression of the growth hormone/insulin-like growth factor axis and hypoglycemia with delayed growth hormone and cortisol responses after insulin provocation testing. The authors suggested that mild or subclinical endocrine disorder may be a significant indicator of MNS syndrome.

Finally, another case of MNS was reported by Mehawej et al. (2023) [5]. They described a 4 year old boy, born at full term with a birth weight was 5,600 g, length 61 cm, and head circumference of 38.3 cm, as well as an abnormal spinal curvature and hypotonia. The echocardiography conducted shortly after birth revealed a small ostium secundum atrial septal defect. His motor development were delayed. His anterior fontanelle was open in infancy and closed at 24 months. He presented with progressive kyphoscoliosis (orthotic treatment and then surgical correction were unsuccessful), pectus carinatum, flexion deformity of the large joints, mild contracture of the elbow and knee joints, osteoporosis and a "clumsy" gait and posture. Growth hormone suppression test using oral glucose showed a nadir of growth hormone at 0.5 ng/mL and low IGF1 (post-load: 13.5 ng/mL; pre-load: 8.5 ng/mL; N: 26.8–134 ng/mL). Concentrations of luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, testosterone, estradiol, and estrone were all in the normal prepubertal range. He had macrocephaly and facial dysmorphisms, such as a sloped forehead, prominent supraorbital ridges, deep-set eyes, large and prominent nose, large auricles, thin upper lip, pointed chin, and relatively small jaw. His voice was characterized as hoarse. Other features included soft and translucent skin, mild cutis laxa of the lower abdomen with three small café-au-lait spots, as well as large hands and feet, bilateral inguinal hernias (repaired at 3 years) and hypogonadism.

Molecular genetic studies of patients with this disorder were yet unsuccessful in identifying the cause of MHS syndrome. Thus, Nishimura et al. (2004) sequenced the *IGF2*, *GPC3*, and *FGFR3* genes in a 16-year-old boy who was reported, but did not identify any pathogenic variants. Schmidt et al. (2007) did not find pathogenic variants in the *NSD1*, *GNAS1* and *IGF1R* genes in their patient. Using whole exome sequencing in a Japanese boy with MNS syndrome and his parents, Handa et al. (2017) did not identify any de novo pathogenic variant for an autosomal dominant or recessive phenotype. Mehawej et al. discovered a paternally inherited IGF2 (NM_000612: c.412C>T, p. R138W), which was initially considered as a candidate, but discarded due to presence in two unaffected siblings.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Genome-wide DNA methylation analysis was attempted as well – with inconclusive results. Thus, currently only six children with this disorder have been described, therefore, the phenotype of the disease is insufficiently characterized. Clinical description is significantly hampered by the lack of data on the genetic basis of the syndrome. This report includes a deep phenotyping of the patient with MNS syndrome observed at Veltischev Institute, as well as the identification of a candidate gene for this disease based on the study of the chromosomal abnormality detected in that patient.

■ MATERIALS AND METHODS

Clinical and Genealogical Methods

Clinical and genealogical methods were used to establish the hereditary nature of the disorder. The assessment of physical development (height SDS and weight SDS) was carried out using an anthropometric calculator of a special electronic program (Auxology). Neurological examination was carried out according to a standard method with an assessment of the cognitive development. The results obtained from clinical and biochemical blood testing (total calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, creatinine, liver enzymes, glucose, thyroid-stimulating hormone, 25 (OH) – vitamin D, parathyroid hormone) and biochemical urine analysis (calcium, phosphorus in a single portion of urine) were assessed. Instrumental diagnostic methods included ultrasound examination of the abdominal organs and kidneys, thyroid gland; MRI of the brain, CT of the cranium and cervical spine, densitometry.

Molecular Genetic Methods

Trio whole-genome sequencing (proband, mother, father) was performed using the 2×150 paired-end reading method on the MGI DNBseq-T7 platform. The data in fastq format were provided by the proband's parents to the Clinical Genomics and Bioinformatics Laboratory of Veltischev Institute for reanalysis. The cutadapt utility [6] was used to remove adapter sequences. Mapping sequence reads to the human reference genome hg38/GRCh38 was performed using the BWA MEM algorithm v0.7.18 [7]; duplicates were marked using the samblaster v0.1.26 utility [8]; Additional manipulations with bam and vcf files were performed using the Picard v3.2.0 [9], SAMtools v1.21 [10], and BCFtools v1.21 [10] toolkits. Single-nucleotide variants and short deletions/insertions were identified using the Genome Analysis Toolkit (GATK) HaplotypeCaller v4.6.0 algorithm [11] according to the developers' recommendations [12]. Annotation of the identified variants was performed using the VEP (Variant Effect Predictor) program [13]. For copy number variation (CNV) analysis the Canvas v1.40 application [14] was used; structural variations (SVs) were detected from discordant pair and split-read alignments using the Manta algorithm [15]. The IGV (Integrative Genomics Viewer) browser was used to visualize the results [16].

Cytogenetic analysis was performed on preparations of cultured peripheral blood lymphocytes using the GTG staining method. Molecular cytogenetic analysis was performed by the FISH (fluorescent in situ hybridization) method using a two-color DNA probe for ICS-MCB (interphase chromosome-specific multicolor banding) on chromosome 18 [17, 18].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

RESULTS

Clinical description

Patient Y, a boy, 4 years 8 months old, was admitted to the genetics department of the Veltischev Institute with complaints of skeletal deformation, limited extension of large joints, accelerated growth, a speech disorder, hearing loss, and gait disturbance.

The proband has a male sibling, whose height is within 50–75%.

Anamnesis Vitae

The proband is from 1 uncomplicated pregnancy. He was born at 40–41 weeks with a body weight of 3670 g and a length of 53 cm, a head circumference of 37 cm, and a chest circumference of 36 cm. The condition according to the Apgar scale was estimated at 7/8 points. The neonatal period proceeded with transient tachypnea and grade 2 respiratory failure. Speech development was delayed, but early development was otherwise consistent with age.

Anamnesis Morbi

Skeletal abnormalities were noted since birth and included arachnodactyly and flexion contractures of the elbow and knee joints. The anterior fontanelle closed prematurely at the age of 4 months. A cranial CT ruled out craniosynostosis and revealed mixed hydrocephalus. At the age of 1 year, due to the presence of contractures of large joints of the upper and lower extremities, plaster correction of contractures was performed. Radiological findings included hyperostosis of the facial bones and signs of platyspondyly. Endochondral ossification of the vertebrae was delayed, the roots of the arches of the lower thoracic and lumbar vertebrae were expanded, and the diaphyses of the metacarpal and metatarsal bones, proximal and middle phalanges of the fingers were shortened and thickened. MNS syndrome (OMIM #608811) was clinically identified. Additionally, bilateral grade 1 hearing loss was detected. Since the age of 4, Y. experienced chronic constipation due to dolichocolon and dolichosigma.

Physical Examination Findings

The child had a very tall stature of 137 cm, which corresponded to the average (50%) for a 9-year-6-month-old. The head circumference of 55 cm corresponded to adult values. Multiple minor phenotypic abnormalities were revealed (Fig. 1): dolichocephaly, prominent metopic ridge and sagittal suture, prominent supraorbital ridges, low-set protruding auricles, microdontia, onychodystrophy, broad proximal phalanx, narrow distal phalanx of fingers and toes and enlargement of the interphalangeal joints (Fig. 2). There were signs of facial skeleton abnormalities. The skin had a pronounced venous pattern, and the subcutaneous fat layer. Congenital contractures were observed in the elbow, knee, and hip joints (Fig. 3A), which limited active and passive movements. The patient stood and walked with additional flexion in the hip and knee joints. Scoliosis (Fig. 3B), pectus carinatum (Fig. 3C), malocclusion with lower jaw depression due to relative enlargement of the upper jaw (Fig. 4). Bilateral cryptorchidism was established. Mild hyperopia was observed. The fundus showed signs of retinal vascular angiopathy. Bilateral 1st degree conductive hearing loss was revealed by tonal threshold audiometry. Psychomotor development was delayed.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Laboratory and Instrumental Findings

An increase in alkaline phosphatase activity was observed in the blood serum – up to 403 IU/l, with a norm of up to 309. Levels of somatotropic hormone, insulin-like growth factor, sex hormones and thyroid hormones were within normal values.

Since the age of 1 year, signs of primary myopathic changes in the lower and upper extremities on both sides were recorded during electroneuromyography. There was local dysfunction of the ulnar nerves at the elbow joints and the right peroneal nerve at the knee joint.

Duplex scanning of the brachiocephalic vessels showed signs of abnormal venous circulation in the vertebrobasilar system.

On CT of the cervical spine, the picture of the craniovertebral junction malformation is basilar impression, the presence of the odontoid bone, and on magnetic resonance imaging (MRI) showed an increase and deformaty of C1 and C2 odontoid ossification, the cervical lordosis was smoothed (Fig. 5).

Due to the acceleration of the ossification rate of the skull base and upper cervical vertebrae, the articular surfaces of the vertebrae were deformed. The skeletal abnormalities were also confirmed by radiography – the diaphyses of the phalangeal and metacarpal bones are thickened, filiform bands of sclerosis were visualized in the meta-diaphyses of the forearm bones. Bone age corresponded with chronological age. The radiograph of the crurae that included the knee joints showed valgus deformity of the knee joints with the presence of horizontal bands of sclerosis in the meta-diaphyses of the crurae.

MRI of the brain showed no changes in signal intensity.

At the age of 4, an irrigography was performed and confirmed dolichocolon and dolichosigma (Fig. 6).

Echocardiography showed mitral valve prolapse. An ultrasound examination (US) of the knee joints did not yield abnormal findings. An ultrasound of the internal organs revealed moderate hepatosplenomegaly, the oblique vertical size of the right lobe of the liver was 12.5 cm, the lower edge of the liver protruded from under the edge of the costal arch by 3.0–3.5 cm, the spleen was 10.5 cm long and 4.3 cm wide, signs of urinary system disorders were apparent – right-sided nephroptosis with pyelocalyectasia and increased mobility of the left kidney. In the soft tissues of the neck, ultrasound signs of a small cyst on the left measuring 0.34×0.53 cm were observed. An ultrasound of the scrotum confirmed bilateral cryptorchidism detected during examination, the right testicle was in the lower third of the inguinal canal, the left testicle – in the middle third.

Molecular Genetic Testing

Initial whole-genome sequencing (trio – proband + parents) revealed no clinically significant findings. A bioinformatic re-analysis of the genomic data was performed in the Laboratory of Clinical Genomics and Bioinformatics of the Veltischev Institute. Signs of complex rearrangement of chromosomes 12 and 18 with multiple breakpoints were detected. SV calling from mapped data using Manta algorithm [15] followed by visial inspection in the IGV browser detects junctions of fragments at 9 breakpoints on chromosome 12, localized in the chromosomal segments 12q12, 12q13.3, 12q14.1, 12q14.2, 12q14.3, 12q15 and at 4 breakpoints on chromosome 18 in the segments 18q11.2 and 18q21.1. These changes were not detected in the parents' genomes, indicating the spontaneous (de novo) nature of the chromosomal rearrangement. Paternal origin of

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

rearranged chromosomes was established using informative SNP markers rs1024894863 and rs2408318 linked to the abnormal reads (Table 1).

Detailed delineation of the derivative chromosomes requires further clarifying studies due to possible read mapping inaccuracy and/or limitations of the Manta and IGV algorithms when NGS analyzing. In this work, the detected rearrangement is of interest in relation to the search for a possible cause of the disease among the affected potentially morbid loci.

In the *HMGA2* gene (NM_003483.6; ENST00000403681.7) intron 3 at position c.249+4887, a fusion point was found with the sequence of the *ZNF521* gene (NM_015461.3; ENST00000361524.8) intron 5 at position c.3658+7228. The fused HMGA2-ZNF521 gene is formed in the 5′-3′ (head-to-tail) orientation, i.e. it is potentially transcribed and translated. Its 5′-terminal part contains exons 1, 2, 3 of *HMGA2* and the 3′-terminal part contains exons 6, 7, 8 of *ZNF521*. The C-terminal part of the chimeric protein HMGA2-ZNF521, corresponding to ZNF521, is presumably consists of 3 amino acids MetLysAsp, followed by stop-codon due to a frameshift during splicing of exon 3 of *HMGA2* and exon 6 of *ZNF521*. The result of proband's genome sequencing in the region of breakpoints and the formation of the chimeric gene *HMGA2-ZNF521* are shown in Figure 7A, B.

Chimeric transcript sequencing to confirm exon fusion sites was not possible due to the unavailability of mRNA from *HMGA2*-expressing tissues of the patient.

The break in the *HMGA2* gene also disrupts the structure of its non-canonical transcript NM_001330190.1 (ENST00000393578.7) in the 3′-untranslated region at position c.*842, which likely leads to the loss of the truncated protein isoform.

Breaks in the *LOXHD1* gene could be relevant for the patient's hearing loss. Biallelic mutations in the *LOXHD1* gene have been described in autosomal recessive hearing loss type 77 (OMIM #613079). However, pathogenic, likely pathogenic, variants of uncertain significance were identified on maternal copy. A break in intron 1 of the *LOXHD1* gene (NM_001384474.1; ENST00000642948.1) at position c.130+763 junctions with the intron 3 sequence of the long noncoding RNA locus LOC105369743 (XR_944886.3) at position n.318-11526 in a 5′-3′ (head-to-tail) manner to form a potentially translatable fusion protein with unpredictable properties. Theoretically, expression of such a protein instead of normal LOXHD1 in the hair cells of the inner ear could have a damaging effect, suggesting a dominant-negative mechanism in this case. Further studies are needed to test this hypothesis.

Cytogenetic and Molecular Cytogenetic Testing

Cytogenetic testing revealed a regular structural rearrangement that included two molecular events: an insertion of a fragment of chromosome 18 into chromosome 12, as well as an inversion in the derivative chromosome 12 (Fig. 8A). To validate the finding, FISH was conducted with a DNA probe for chromosome 18 for ICS-MCB. FISH testing confirmed the presence of an insertion of chromosome 18 material into chromosome 12 (Fig. 8B). Therefore, the patient's karyotype was determined as 46,XY,ins(12;18)(q14;q11.2q?12.3),inv(12)(q13.1q14).

46,XY,der(12)(12pter→12q13.1::18q?12.3→18q11.2::12q14→12q13.1::12q15→12qter),der(18)(18pter→18q11.2::18q?12.3→18qter).

Cytogenetic and molecular cytogenetic testing confirmed the results of whole-genome sequencing, which identified breakpoints in chromosomes 12 and 18, in the *HMGA2* (12q14.3) and *ZNF521* (18q11.2) genes (Fig. 8C).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ DISCUSSION

We report the 7th observed case of MNS syndrome, and the possible causative role associated with the *HMGA2* gene has been demonstrated for the first time. An important technical feature of this work was the identification of several structural genetic variants in the proband based on the results of whole-genome NGS sequencing, which allowed us to suspect the presence of a complex chromosomal rearrangement of chromosomes 12 and 18, and to specifically focus on the affected regions in a confirmatory molecular cytogenetic study using the FISH method.

The revealed complex rearrangement of chromosomes 12 and 18 with multiple breakpoints belongs to a special type of structural chromosome anomalies called chromoanagenesis and demonstrates one of its subtypes – the phenomenon of chromothripsis. Chromothripsis implies random non-homologous junction of multiple chromosomal fragments during «emergency» reparation of the consequences of a single catastrophic event [19].

Seven protein-coding genes (*HMGA2*, *RXYLT1*, *LRIG3*, *NR4A1*, *ZNF521*, *LOXHD1*, *ST8SIA*) and 2 long non-coding predicted RNAs (lncRNAs) (LOC105369743 and LOC107984526) were affected by the rearrangement. Of these, *HMGA2* gene function is known to be associated with human growth regulation, allowing it to be considered as a potential candidate gene for the described patient. Dominant loss-of-function mutations of *HMGA2* have been described in Silver-Russell syndrome type 5 (OMIM #618908), which is characterized by prenatal and postnatal growth retardation [20, 21]. One case of tall stature and obesity is known in a patient carrying an extra copy of the *HMGA2* gene due to a microduplication of the 12q14.3 segment of approximately 1.5 Mb with an insertion into the 9p region [22]. Finally, one case of germline inversion inv(12)(p11.22q14.3) with a break in *HMGA2* has been described in a patient with extreme tall stature, brachydactyly, multiple lipomas, and a cerebellar neoplasm [23]. A significant association of *HMGA2* gene variants with human height parameters has also been reported in the general population [24, 25].

The *HMGA2* gene product is a non-histone chromatin protein of the HMG (High Mobility Group) family. The 108 amino acid long HMGA2 protein has three AT-hook domains encoded by exons 1-3, a short linker fragment corresponding to exon 4, and a C-terminal negatively charged acidic domain encoded by exon 5. Competing with the histone protein H1, the three AT-hook domains bind to AT-rich sequences of the minor groove of DNA and promote local chromatin decondensation. This provides access of a variety of transcription factors to promoter regions of many target genes and thus regulates their expression [26]. The diversity of regulated target genes determines the exceptionally wide range of biological processes in which *HMGA2* is involved: growth, cell proliferation, differentiation, apoptosis, and DNA repair.

According to Human Gencode Reference, Release 45, GRCh38.p14, *HMGA2* gene transcripts are represented by seven isoforms due to alternative splicing [27]. In addition to the full-length canonical transcript, there are 4 short isoforms with alternative exons within the canonical intron 3 and 2 isoforms with alternative exons within intron 4. Each of the alternative exons of the truncated isoforms has its own 3'-untranslated region [26, 28]. It has been shown that the DNA-binding specificity of the short isoforms of the protein lacking the C-terminal domain is comparable to that of the full-length HMGA2 protein. At the same time, patterns of target genes – both shared with the full-length protein and

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

specific only for the short isoforms of *HMGA2* transcription have been demonstrated in immature mesenchymal cells [29].

HMGA2 expression is strictly and complexly regulated at the post-transcriptional level by microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs). The extended 3'-untranslated region (~3kb) contains binding sites for multiple miRNAs, the most prominent of which is the *let-7* family, which known to significantly supress *HMGA2* expression [30]. Moreover, antisense lncRNA *HMGA2-AS1* is believed to play a crucial role in *HMGA2* negative cis-regulation. The *HMGA2-AS1* locus is approximately 35kb long, located within intron 3 of *HMGA2*, and is transcribed in the opposite direction to *HMGA2* [26, 31].

The *HMGA2* gene is abundantly expressed in undifferentiated mesenchymal tissues during embryogenesis, but is almost silent in mature tissues after birth, with the exception of mesenchymal stem cells. A significant increase in *HMGA2* expression has been shown for many types of benign and malignant tumors. Somatic rearrangements of the *HMGA2* gene with the formation of fusion genes have been repeatedly described in tissues of benign tumors of mesenchymal origin, mainly in lipomas [26]. The overwhelming majority of them have breakpoints in intron 3 of *HMGA2*, which is characterized by an extreme length (~140kb) and, according to some authors, is the most frequent region of oncogenic rearrangements [32]. Despite of previous speculations, the oncotransforming properties of *HMGA2* gene rearrangements are now believed not to be depend on fusions with other genes and rather explained by disruption of the negative regulation of its expression due to loss of the 3'-untranslated region and the loss of the antisense long noncoding RNA *HMGA2-AS1*. Oncogenic properties have been demonstrated both in the case of overexpression of the truncated HMGA2 protein and in the case of overexpression of the full-length HMGA2 protein [33].

The only case of a germline *HMGA2* rearrangement with a break in intron 3 of *HMGA2*, namely, a pericentric inversion inv(12)(p11.22q14.3), was described in a patient with abnormally tall stature, brachydactyly, multiple lipomas and a cerebellar tumor. The second breakpoint was identified in the region of 12p11.22 telomeric to the *PTHLH* gene (OMIM #613382), which may be associated with the patient's brachydactyly [23]. The authors explain the mechanism of the activating effect of the rearrangement by a disruption of the negative cis-regulation of the *HMGA2* gene due to the loss of the antisense long non-coding RNA *HMGA2-AS1* [31].

In contrast to the *HMGA2-ZNF521* rearrangement we identified, the one observed in the patient reported Ligon et al., had breakpoint located in intron 3 of *HMGA2* 8.2 kb telomeric (chr12:65851667) [31] compared to ours (chr12:65843456), so the truncated HMGA2 isoform corresponding to transcript NM_001330190.1 (ENST00000393578.7) remained intact. In our case, the break disrupts the structure of this transcript in the 3'-untranslated region at position c.*842, which likely leads to the loss of the truncated protein isoform. It can be speculated that the neoplasms which distinguish him from MNS syndrome phenotype, are explained by overexpression of the short HMGA2 isoform. This is consistent with the findings of Henriksen's work, in which the effect of the short isoform was accompanied by pronounced hyperexpression of the SSX1 factor implicated in mesenchymal oncogenesis [29]. Apparently, individual phenotypic features may also depend on the properties of specific fusion proteins.

It is worth noting that, according to the literature data, the function of the second gene participating in the rearrangement, *ZNF521*, is associated with the suppression

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

of adipogenesis and stimulation of osteoblastogenesis [34, 35]. Although the ZNF521 structure is presumably lost in the chimeric protein, the possibility of restoration of the *ZNF521* reading frame as a result of unexpected splicing changes in the chimeric intron cannot be completely dismissed. In this case, overexpression of *ZNF521* could explain the pronounced deficiency of adipose tissue in our patient. It can be speculated that the extended intron 5 of the *ZNF521* gene, approximately 102 kb in length, is a breakpoint for recurrent chromosomal aberrations, and the *HMGA2-ZNF521* rearrangement with breaks in the proximal part of *HMGA2* intron 3 (and with the loss of short HMGA2 isoforms) is specific for MNS syndrome. Clarification of this issue requires further cytogenetic and molecular genetic testing of all observed patients with MNS syndrome.

Validation of a new candidate gene for a hereditary disease implies the need to compare the clinical phenotype of patients with previously described cases of similar molecular-genetic abnormalities. The similarity of the *HMGA2* germline rearrangement discovered by us and the one reported allows us to suggest a common molecular mechanism of pathogenesis of the conditions caused by them and to raise the subject of their shared nosological entity. Although the description of the patient by Ligon et al. [23] did not indicate MNS syndrome, his clinical phenotype appears to have common features with our patient and previously known cases of MNS syndrome. Also, considering the limited data available on the phenotypic spectrum of MNS, deep phenotyping and comparative analysis of previously reported cases are essential. The characteristics of this patient's symptoms in comparison with our proband and previously described cases of MNS syndrome are presented in Table 2.

Among the first clinical manifestations noted in our patient were an abnormally large head circumference (+2.0 SD) and joint contractures detected at birth. Some of the previously reported children had prenatal overgrowth, which was not observed in our proband. Growth acceleration occurred after birth and was not associated with familial or endocrine features. Skeletal manifestations were the main concern in the proband. As was the case with other patients with MNS syndrome, congenital contractures of large joints can be considered the most severe symptoms, since they significantly limited movement. The radiograph showed widening of the diaphyses of tubular bones, which was not observed in the previously reported patients. Meanwhile, the previously reported epiphyseal and metaphyseal abnormalities, were not observed and osteoporosis was also not detected. Variable bone deformities and vertebral dysplasia were detected in all cases of MNS syndrome, including our proband. His large fontanelle closed at 4 months, and later, radiologically, accelerated ossification of the cranial bones was detected. Other changes in the cranial bones that have previously been described in the literature were thickening of the base and slope of the cranium. Also, Mehawej et al. in 2023 reported an abnormal craniovertebral junction, which was also present in our proband.

As to the dysmorphic facial features, they were observed both in our patient and in patients reported by other authors, with the common features being: prominent supraorbital ridges, prominent auricles, abnormal proportions of the upper and lower jaws. Our patient appeared to have a "recessed" lower jaw. Some reports mention various endocrine disorders, such as hypothyroidism, precocious puberty, hypoglycemia, and – in the patient Schmidt – a decrease in IGF1 [4]. In our proband, no such biochemical abnormalities were found. Also, umbilical and inguinal hernias were often reported but was

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

absent in our proband. Additionally, our proband had gastrointestinal tract anomalies – dolichocolon and dolichosigma, which clinically manifested as chronic constipation. Urinary system disorders were found as well, specifically right-sided nephroptosis with pyelocalyectasis and increased mobility of the left kidney. The above-mentioned signs have not been described in previous reports of MNS syndrome. The suggestion of other authors that hypogonadism as part of MNS syndrome holds true, with cryptorchidism being detected in our patient.

The report of the patient's phenotype by Ligon et al. deserves special attention. In 2005, they described an 8-year-old boy with a similar clinical presentation. He had a pericentric inversion of chromosome 12 with breakpoints in p11.22 and q14.3 region, which involved the *HMGA2* gene. However, in this observation, no relationship was shown between this rearrangement and the phenotype of MNS syndrome. While his weight and height were normal at birth, marked acceleration of physical development was apparent itself from the age of 9 months, macrocephaly and brachydactyly, onychodystrophy and facial dysmorphias – flattened supraorbital arches, hypertelorism, and protruding alveolar processes – were noted as well. As he aged, the facial phenotype changed: in addition to the previously described signs, he went on to have raised, narrow eyes, protruding auricles, everted nostrils, and a relative recession of the lower jaw. At 2 years and 3 months, multiple subcutaneous nodules were found on the lower limbs, and a benign lipoma was histologically verified. By the age of 8, lipomatosis had subsided. There were contractures of the knee, elbow, wrist, and interphalangeal joints, varus deformity of the crurae, rhizomelic shortening of the limbs, progressive enlargement of the joints with limited mobility, radiologically diagnosed shortening and expansion of the diaphyses of the long tubular bones, metacarpal bones, expansion and enlargement of the epiphyses, megaepiphyseal dysplasia and platyspondyly, and advanced bone age. A neoplasm in the cerebellum was detected at 2 years and 3 months on the MRI of the brain. Moderate thrombocytopenia and non-neoplastic leukopenia were detected at the age of 5. Laboratory values of calcium-phosphorus metabolism, including alkaline phosphatase activity, were within the normal range. This condition was judged as a new phenotype with excessive growth and lipomas caused by an inversion of chromosome 12 with a breakpoint in the *HMGA2* gene [23]. Symptoms similar to those described earlier can be distinguished, such as excessive growth, macrocephaly, contractures, platyspondyly, advanced bone age, facial dysmorphia. An important feature, differentiating this patient from our proband and other patients with MNS syndrome is lipomatosis. Hence, there is a notable similarity between the phenotype of this patient and that characteristic of MNS syndrome.

■ CONCLUSION

Thus, we identified a previously unreported germline fusion gene HMGA2-ZNF521 with breakpoints in HMGA2 intron 3 and ZNF521 intron 5 in a patient with the MNS syndrome phenotype. The similarity of the clinical phenotypes regarding extreme overgrowth of our proband, previously reported patients with this syndrome in the literature, and the only previously described case of germline rearrangement HMGA2 inv(12)(p11.22q14.3) allows us to propose HMGA2 as a candidate gene for Moreno – Nishimura – Schmidt syndrome.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ВВЕДЕНИЕ

Молекулярно-генетические основы многих наследственных патологий в настоящее время не идентифицированы, что затрудняет медико-генетическое консультирование и разработку персонифицированной терапии. К одним из таких заболеваний относится синдром Морено – Нишимура – Шмидта (МНШ) (OMIM #608811) – редкое заболевание скелета из группы синдромов чрезмерного роста. На сегодняшний день в литературе имеется фенотипическая характеристика заболевания для 6 пациентов, однако его генетическая этиология до сих пор не установлена.

Классическими клиническими проявлениями синдрома МНШ являются пре- и постнатальный гигантизм, лицевые дисморфии (макроцефалия, глубоко посаженные глаза, отечные веки, легкий гипертелоризм глаз, вдавленная переносица, микрогнатия), узкая грудная клетка, кифосколиоз, дефицит подкожно-жировой клетчатки, большие кисти и стопы, пупочная и паховая грыжи. Также, вероятно, признаком синдрома является гипогонадизм, на что указывает задержка полового созревания, крипторхизм и гипоспадия у ранее описанных пациентов [1]. Особенности скелета включают утолщенное основание черепа, спондилодисплазию, широкие метафизы и опережение костного возраста. У пациентов нарушена ось «гормон роста / инсулиноподобный фактор роста» [2].

В настоящее время в литературе отсутствуют сообщения о возможном гене-кандидате для фенотипически ранее охарактеризованного синдрома МНШ.

Первое клиническое описание синдрома принадлежит Moreno et al. (1974) [3], которые наблюдали мальчика с большой массой тела при рождении – 6,87 кг (+9,7 SD), пупочной грыжей, ограничениями движений в суставах, в большей степени лучезапястных и голеностопных, хриплым тембром голоса и особенностями лица, такими как выступающие надбровные дуги, глубоко посаженные глаза, уменьшение размеров нижней челюсти, выступающие ушные раковины. Рентгенологические особенности включали опережение костного возраста, широкие, воронкообразные метафизы, увеличенные эпифизы и врожденный сколиоз. Через 30 лет Nishimura et al. (2004) сообщили о 3 неродственных пациентах с генерализованными изменениями скелета и избыточным ростом: мальчике, который умер в возрасте 16 лет, 16-летней девочке и 15-месячном мальчике. У детей наблюдались разрастание костей основания черепа, спондилодисплазия и нарушение моделирования трубчатых костей. Костный возраст опережал паспортный в раннем детстве. Избыточный рост не был связан с уровнями гормона роста / инсулиноподобного фактора роста-1 (GH/IGF1) и начинался до рождения у обоих мальчиков, а у девочки – после рождения. В подростковом возрасте скорость роста не снижалась, а терапия высокими дозами эстрогенов у девочки не смогла вызвать закрытие зон роста. Рост достигал от +4 до +7 SD от среднего. Задержка полового созревания у девочки, а также крипторхизм и гипоспадия у младшего мальчика служили основанием предполагать, что гипогонадизм является компонентом синдрома. Общие для детей черты лица включали отечность век, легкий гипертелоризм, вдавленную переносицу и полную нижнюю губу. Позднее Handa et al. (2017) исключили двух пациентов Nishimura из своего обзора пациентов с синдромом МНШ, поскольку избыточный рост и изменения скелета были слишком незначительными и не соответствовали таковым у других зарегистрированных пациентов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Вслед за Nishimura Schmidt et al. (2007) [4] описали 3-летнего немецкого мальчика с выраженным пре- и постнатальным избыточным ростом, родившегося с массой тела 6600 г (+6,8 SD) и длиной тела 61 см (+6 SD) на 34-й неделе беременности, осложненной многоводием и гестационным диабетом, леченным инсулином. Фенотипические черты включали макробрахицефалию, аномалии лица, маленькую грудную клетку, длинное туловище, кифоз, большие руки и ноги, отсутствие подкожного жира, пупочную и паховую грыжу и крупные суставы с контрактурами. Неонатальный период осложнили гипогликемические эпизоды и обструктивное апноэ, по поводу которого была выполнена трахеостомия. Интермиттирующий первичный гипотиреоз и преждевременное половое созревание были диагностированы в первые 2 месяца жизни. При рентгенографии отмечены кальцификация основания черепа и затылочной кости, гипоплазия грудной клетки, короткие ребра и платиспондилия и выраженный кифоз на уровне L1. Рост и набор веса были ускорены, длина и индекс массы тела в возрасте 3 лет составили +9,6 и +2,8 SD соответственно, а кифоз увеличился, что привело к компрессии спинного мозга. Несколько переломов длинных трубчатых костей произошли без достаточной травмы. Эндокринологические исследования показали очень низкие факторы роста и высокую чувствительность к инсулину. Schmidt et al. (2007) предположили, что дисплазия костей у их пациента была вторичной по отношению к ускоренному или неконтролируемому росту костей с эндохондральной оссификацией.

Handa et al. (2017) [2] описали японского мальчика в возрасте 14 лет, родившегося на 37-й неделе беременности с длиной тела 54,5 см (+2,6 SD) и массой 4,1 кг (+2,6 SD). Дисморфизм лица включал покатый лоб, битемпоральное сужение, выступающие надглазничные гребни, большие ушные раковины и уменьшение размеров нижней челюсти. У него была воронкообразная деформация грудной клетки и большая пупочная грыжа, которая была устранена в возрасте 1 года. Другие физические находки включали узкую грудную клетку, длинное туловище, большие руки и ноги. Соматический рост ускорился в детстве. В 16 лет длина составляла 209 см (+6,7 SD), масса – 102,7 кг (+4,0 SD). Наблюдались грудной кифоз, контрактуры крупных суставов, асимметрия конечностей и дефицит жировой ткани, в основном в области туловища. Прогрессирующий грудной кифоз потребовал хирургического вмешательства в 20 лет. Интеллект был нормальным, отмечен хриплый голос. Рентгенография скелета в 14 и 20 лет выявила утолщенное основание черепа, узкую грудную клетку, спондилярную дисплазию (мегалоспондилия, платиспондилия и кифосколиоз), широкую подвздошную кость с короткими большими седалищными вырезками, широкие лобковые и седалищные кости, расширение метафизов и большие эпифизы. Эндокринологические исследования выявили подавление оси «гормон роста / инсулиноподобный фактор роста» и гипогликемию с замедленным ответом гормона роста и кортизола после провокационного теста с инсулином. Авторы предположили, что легкое или субклиническое эндокринное расстройство может быть существенным индикатором синдрома МНШ.

Наконец, еще один случай МНШ был представлен Mehawej et al. (2023) [5]. Они описали 4-летнего мальчика, родившегося в срок с массой тела при рождении 5600 г, длиной 61 см и окружностью головы 38,3 см, а также с деформацией позвоночника и гипотонией. Эхокардиография, проведенная вскоре после рождения, выявила небольшой дефект межпредсердной перегородки ostium secundum. Его двигательное развитие протекало с задержкой. Его передний родничок закрылся в

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

24 месяца. У него были прогрессирующий кифосколиоз (ортопедическое лечение, а затем хирургическая коррекция оказались нерезультативными), килевидная деформация грудной клетки, сгибательная деформация крупных суставов, легкая контрактура локтевых и коленных суставов, остеопороз и нарушение походки и осанки. Тест на подавление гормона роста с использованием пероральной глюкозы показал нижний уровень гормона роста на уровне 0,5 нг/мл и низкий IGF1 (после нагрузки 13,5 нг/мл; до нагрузки 8,5 нг/мл; N 26,8–134 нг/мл). Концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, эстрадиола и эстрона были в нормальном препубертатном диапазоне. У него была макроцефалия и лицевые дисморфии, такие как покатый лоб, выступающие надбровные дуги, глубоко посаженные глаза, большой и выступающий нос, крупные ушные раковины, тонкая верхняя губа, заостренный подбородок и относительно маленькая нижняя челюсть. Его голос был охарактеризован как хриплый. Другие признаки включали мягкую умеренно дряблую и полупрозрачную кожу в нижней части живота с тремя небольшими пятнами цвета кофе с молоком, а также крупные кисти и стопы, двусторонние паховые грыжи и гипогонадизм.

Что касается молекулярно-генетических исследований при данной патологии, то они пока не увенчались успехом в идентификации причины заболевания. Так, Nishimura et al. (2004) секвенировали гены *IGF2*, *GPC3* и *FGFR3* у 16-летнего мальчика, о котором сообщили, но не выявили патогенных мутаций. Schmidt et al. (2007) не обнаружили мутаций в генах *NSD1*, *GNAS1* и *IGF1R* у своего пациента. Использовав полноэкзомное секвенирование у японского мальчика с синдромом МНШ и его родителей, Handa et al. (2017) релевантных генетических вариантов не выявили. Mehawej et al. (2023) обнаружили унаследованный от отца вариант неизвестного клинического значения в гене *IGF2* (NM_000612: c.412C>T, p. R138W), который изначально рассматривался как кандидат, но был отвергнут из-за присутствия у двух здоровых сибсов. Также была предпринята попытка полногеномного анализа метилирования ДНК без клинически значимых результатов.

Таким образом, в настоящее время описано всего шесть детей с данной патологией, следовательно, фенотип заболевания недостаточно охарактеризован. Клиническое описание существенно затрудняется отсутствием данных о генетической основе синдрома. Задачами настоящей работы явились глубокое фенотипирование наблюдавшегося нами пациента с синдромом МНШ и выявление гена-кандидата для данного заболевания на основе исследования обнаруженной у нашего ребенка хромосомной аномалии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-генеалогический метод

Использовался для установления наследственного характера заболевания. Составление родословной включало не менее трех поколений. У пробанда проводились клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, учитывались параметры физического развития, дебют заболевания, динамика прогрессирования и выраженности патологии опорно-двигательного аппарата, внескелетные проявления заболевания. Оценка физического развития (SDS роста и SDS веса) производилась с использованием антропометрического калькулятора специальной электронной программы (Auxology). Неврологическое обследование осуществлялось по стандартной

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

методике с оценкой психоэмоциональной сферы. Оценивались результаты, полученные при исследовании клинического и биохимического анализов крови (кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин, печеночные ферменты, глюкоза, тиреотропный гормон, 25(OH) витамин D, паратиреоидный гормон) и биохимический анализ мочи (кальций, фосфор в разовой порции мочи). Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, щитовидной железы; МРТ головного мозга, КТ черепа и шейного отдела позвоночника, денситометрию.

Молекулярно-генетические методы

Полногеномное секвенирование «трио» (пробанд, мать, отец) выполнено методом парно-концевого чтения 2×150 на платформе MGI DNBseq-T7. Данные в формате fastq были предоставлены родителями пробанда в лабораторию клинической геномики и биоинформатики НИКИ педиатрии им. Вельтищева для повторного анализа. Для удаления последовательностей адаптеров использовали утилиту cutadapt [6]. Выравнивание прочтений ДНК на референсный геном человека hg38/GRCh38 проводили с использованием алгоритма BWA-MEM v0.7.18 [7]; мечение дубликатов – утилитой samblaster v0.1.26 [8]; дополнительные манипуляции с bam- и vcf-файлами выполняли с помощью наборов инструментов Picard v3.2.0 [9], SAMtools v1.21 [10] и BCFtools v1.21 [10]. Для выявления однонуклеотидных вариантов и коротких делеций/инсерций применяли алгоритм Genome Analysis Toolkit (GATK) HaplotypeCaller v4.6.0 [11] согласно рекомендациям разработчиков [12]. Аннотацию выявленных вариантов проводили с помощью программы VEP (Variant Effect Predictor) [13]. Определение вариации числа копий CNV проводили с использованием приложения Canvas v1.40 [14]; анализ структурных перестроек генома проводили с помощью алгоритма поиска дискордантных и гибридных прочтений Manta [15]. Для визуализации результатов использовали браузер IGV (Integrative Genomics Viewer) [16].

Цитогенетическое исследование проводилось на препаратах культивированных лимфоцитов периферической крови с помощью метода GTG-окрашивания. Молекулярно-цитогенетическое исследование было проведено методом FISH (флуоресцентной гибридизации in situ) с использованием двуцветной ДНК пробы для ICS-MCB (interphase chromosome-specific multicolor banding) на хромосому 18 [17, 18].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое описание пробанда

Пациент Y., мальчик 4 лет 8 месяцев, поступил в отделение генетики института Вельтищева с жалобами на деформацию скелета, ограничение разгибания крупных суставов, ускоренный рост, нарушения речи, снижение слуха, нарушение походки. У пробанда есть сибс мужского пола, рост соответствует 50–75%.

Анамнез жизни

Пробанд от первой неосложненной беременности. Родился на 40–41-й неделе с массой тела 3670 г и длиной 53 см, окружностью головы 37 см и обхватом грудной клетки 36 см. Состояние по шкале Апгар оценено на 7/8 баллов. Период новорожденности протекал с транзиторным тахипноэ и дыхательной недостаточностью 2-й степени. Раннее развитие соответствовало возрасту, но отмечалась задержка речи.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Анамнез заболевания

С рождения отмечались аномалии развития скелета: арахнодактилия и сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов. Преждевременно закрылся большой родничок в возрасте 4 мес. При КТ головного мозга исключен краниосиностоз, выявлена смешанная гидроцефалия. В возрасте 1 года в связи с наличием контрактур крупных суставов верхних и нижних конечностей проведено обследование с последующей гипсовой коррекцией контрактур. Рентгенологически обнаружены гиперостоз костей лицевого черепа, признаки платиспондилии. Эндохондральная оссификация позвонков отставала, корни дуг нижних грудных и поясничных позвонков были расширены, а диафизы пястных и плюсневых костей, проксимальных и средних фаланг пальцев укорочены и утолщены. Клинически установлен синдром МНШ (OMIM: 608811). Дополнительно выявлена двусторонняя тугоухость I степени. С 4 лет беспокоит хронический запор в связи с аномалией развития ободочной и сигмовидной кишки – долихоколон и долихосигма.

Данные осмотра

У ребенка (в возрасте 4 лет 8 мес.) наблюдался очень высокий рост – 137 см, что соответствовало среднему (50%) для 9 лет 6 мес. Окружность головы, равная 55 см, соответствовала показателям у взрослых. Выявлено множество микроаномалий развития (рис. 1): долихоцефалия, выступающие метопический и сагиттальный швы, выступающие супраорбитальные дуги, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, ониходистрофия, широкие проксимальные фаланги и узкие дистальные фаланги пальцев кистей и стоп, увеличение межфаланговых суставов (рис. 2). Отмечались признаки деформации лицевого скелета. Кожа имела выраженный венозный рисунок, наблюдался дефицит подкожно-жирового слоя. В локтевых, коленных и тазобедренных суставах наблюдались врожденные контрактуры (рис. 3A), что ограничивало активные и пассивные движения. Пациент стоял и ходил с дополнительным сгибанием в тазобедренных и коленных суставах. Также выявлены сколиотическая осанка (рис. 3B), килевидная деформация грудной клетки (рис. 3C), нарушение прикуса с западением нижней челюсти за счет относительного увеличения верхней челюсти (рис. 4). Установлен двусторонний крипторхизм. Наблюдалась гиперметропия слабой степени. На глазном дне имелись признаки ангиопатии сосудов сетчатки. Проявилась кондуктивная тугоухость 1-й степени с двух сторон, выявленная методом тональной пороговой аудиометрии. В психоречевом развитии отмечалась задержка.

Результаты лабораторных и функциональных исследований

В сыворотке крови наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы до 403 МЕ/л, при норме до 309. Соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста, половые гормоны и гормоны щитовидной железы были в пределах нормальных значений.

С 1 года по данным электронейромиографии регистрировались признаки первичных миопатических изменений в нижних и верхних конечностях с обеих сторон. Имелась локальная дисфункция локтевых нервов на уровне локтевых суставов и правого малоберцового нерва на уровне коленного сустава.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов показало признаки венозной дисциркуляции в вертебробазилярном бассейне.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

На КТ шейного отдела позвоночника видна картина порока развития краниовертебрального перехода – базилярная импрессия, наличие зубовидной кости, а на магнитно-резонансных томограммах (МРТ) определялись увеличение и деформация С1 и зуба С2, шейный лордоз сглажен (рис. 5).

За счет ускорения темпов оссификации основания черепа и верхних шейных позвонков деформированы суставные поверхности позвонков. Патология костной системы подтвердилась рентгенографически: диафизы фаланговых и пястных костей утолщены, в метадиафизах костей предплечья визуализировались нитевидные полосы склероза; костный возраст соответствует паспортному; на рентгенограмме голеней с захватом коленных суставов отмечалась вальгусная деформация коленных суставов с наличием горизонтальных полос склероза в метадиафизах костей голеней.

МРТ головного мозга были без изменений интенсивности сигнала.

В 4 года выполнена ирригография, по результатам которой установлены долихоколон и долихосигма (рис. 6).

При эхокардиографии обнаружен пролапс митрального клапана. Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов патологии не показало. На УЗИ внутренних органов выявлена умеренная гепатоспленомегалия, косой вертикальный размер правой доли печени равен 12,5 см, нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 3,0–3,5 см, селезенка длиной 10,5 см и шириной 4,3 см, визуализированы признаки патологии мочевыводящей системы – правосторонний нефроптоз с пиелокаликоэктазией и повышение подвижности левой почки. В мягких тканях шеи наблюдались ультразвуковые признаки небольшой кисты слева размерами 0,34×0,53 см. УЗИ мошонки подтвердило выявленный при осмотре двусторонний крипторхизм, правое яичко находилось в нижней трети пахового канала, левое яичко – в средней трети.

Молекулярно-генетическое исследование

В лаборатории клинической геномики и биоинформатики института Вельтищева с целью определения молекулярно-генетической причины заболевания проведен биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования в формате «трио».

Однонуклеотидных вариантов и коротких делеций/инсерций, а также вариантов числа копий (CNV), которые могут иметь отношение к клиническому фенотипу пациента, выявлено не было.

В результате поиска структурных генетических вариантов у пробанда были выявлены признаки комплексной перестройки хромосом 12 и 18 со множественными точками разрыва. Применение алгоритма детекции дискордантных и гибридных прочтений Manta [15] и визуальный анализ bam-файла в браузере IGV позволили выявить стыки фрагментов по 9 точкам разрыва на хромосоме 12, локализованным в хромосомных сегментах 12q12, 12q13.3, 12q14.1, 12q14.2, 12q14.3, 12q15 и по 4 точкам разрыва на хромосоме 18 в сегментах 18q11.2 и 18q21.1. В геномах родителей подобные изменения выявлены не были, что указывает на спонтанный (de novo) характер хромосомной аберрации. Благодаря информативным полиморфным маркерам rs1024894863 и rs2408318, сцепленным с перестройкой, было установлено, что аберрантные хромосомы имеют отцовское происхождение (табл. 1).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Установление детальной структуры дериватных хромосом требует дальнейших уточняющих исследований в связи с возможными артефактами выравнивания при анализе данных NGS и/или несовершенством алгоритмов Manta и IGV. В настоящей работе обнаруженная перестройка представляет интерес в отношении поиска возможной причины заболевания среди затронутых потенциально морбидных локусов.

В гене *HMGA2* (NM_003483.6; ENST00000403681.7) в интроне 3 в положении c.249+4887 выявлена точка слияния с последовательностью интрона 5 гена *ZNF521* (NM_015461.3; ENST00000361524.8) в позиции c.3658+7228. Слитный ген *HMGA2-ZNF521* образован в ориентации 5′-3′ (head-to-tail), т. е. является потенциально транскрибируемым и транслируемым. Его 5′-концевая часть содержит 1, 2, 3 экзоны *HMGA2* и 3′-концевая часть – 6, 7, 8 экзоны *ZNF521*. С-концевая часть химерного белка HMGA2-ZNF521, соответствующая ZNF521, предположительно представлена 3 аминокислотами MetLysAsp, после которых она утрачивается в связи с терминацией трансляции из-за сдвига рамки считывания при сплайсинге экзона 3 *HMGA2* и экзона 6 *ZNF521*. Результат секвенирования генома в области точек разрыва и схема образования химерного гена *HMGA2-ZNF521* представлены на рис. 7A, B.

Секвенирование химерного транскрипта для подтверждения точек слияния экзонов не было возможным в связи с недоступностью для исследования мРНК из *HMGA2*-экспрессирующих тканей пациента.

Разрыв в гене *HMGA2* нарушает также структуру его неканонического транскрипта NM_001330190.1 (ENST00000393578.7) в 3′-нетранслируемой области в позиции c.*842, что, вероятно, приводит к потере укороченной изоформы белка.

В отношении тугоухости пациента релевантными могли бы оказаться разрывы гена *LOXHD1*. Биаллельные мутации гена *LOXHD1* описаны при аутосомно-рецессивной тугоухости 77 типа (OMIM #613079). Однако патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенной значимости материнского происхождения у пробанда в этом гене выявлено не было. Разрыв в интроне 1 гена *LOXHD1(NM_001384474.1; ENST00000642948.1)* в позиции c.130+763 образует стык с последовательностью интрона 3 локуса длинной некодирующей РНК *LOC105369743 (XR_944886.3)* в позиции *n.318-11526* по схеме 5′-3′ (head-to-tail) с образованием потенциально транслируемого химерного белка с непредсказуемыми свойствами. Теоретически экспрессия такого белка вместо нормального LOXHD1 в волосковых клетках внутреннего уха могла бы оказывать повреждающий эффект, что предполагает в таком случае доминантно-негативный механизм. Проверка этой гипотезы требует дополнительных исследований.

Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование

В результате цитогенетического исследования, проведенного после полногеномного секвенирования, была обнаружена регулярная структурная перестройка, включающая два события: инсерцию (вставку) фрагмента хромосомы 18 в хромосому 12, а также инверсию в дериватной хромосоме 12 (рис. 8A). Для уточнения факта инсерции проводилось исследование FISH с ДНК пробой на хромосому 18 для ICS-MCB. FISH исследование подтвердило наличие инсерции материала хромосомы 18 в хромосому 12 (рис. 8B). На основании проведенных исследований кариотип ребенка был определен как 46,XY,ins(12;18)(q14;q11.2q?12.3),inv(12)(q13.1q14).

46,XY,der(12)(12pter→12q13.1::18q?12.3→18q11.2::12q14→12q13.1::12q15→12qter), der(18)(18pter→18q11.2::18q?12.3→18qter).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования подтвердили результаты полногеномного секвенирования, которое обозначило точки разрыва в хромосомах 12 и 18, в генах *HMGA2* (12q14.3) и *ZNF521* (18q11.2) (рис. 8C).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Это седьмой описываемый случай синдрома МНШ и первый, для которого предложена возможная молекулярно-генетическая причина, связанная с геном *HMGA2*. Важной методической особенностью настоящей работы явилась идентификация у пробанда нескольких структурных генетических вариантов по результатам полногеномного секвенирования NGS, что позволило сделать предположение о наличии комплексной хромосомной перестройки хромосом 12 и 18 и прицельно обратить внимание на затрагиваемые регионы при подтверждающем молекулярно-цитогенетическом исследовании методом FISH.

Выявленная комплексная перестройка хромосом 12 и 18 со множеством точек разрыва относится к особому типу структурных аномалий хромосом, называемому хромоанагенезом, и демонстрирует один из его подтипов – феномен хромотрипсиса. Хромотрипсис подразумевает случайную негомологичную сшивку множества хромосомных фрагментов при «аварийной» репарации последствий одного катастрофического события [19].

Среди локусов, затронутых перестройкой, определены 7 белок-кодирующих генов (*HMGA2*, *RXYLT1*, *LRIG3*, *NR4A1*, *ZNF521*, *LOXHD1*, *ST8SIA*) и 2 предсказанных *in silico* длинных некодирующих РНК (lncRNA) (*LOC105369743* и *LOC107984526*). Из них *HMGA2* – единственный морбидный ген, функция которого, по данным литературы, связана с физиологией роста человека, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального гена-кандидата для описываемого пациента. Доминантные мутации *HMGA2* с потерей функции описаны при синдроме Сильвера – Рассела 5-го типа (OMIM #618908), который характеризуется пренатальной и постнатальной задержкой роста [20, 21]. Известен один случай высокорослости и ожирения у пациента, имеющего дополнительную копию гена *HMGA2* в результате микродупликации сегмента 12q14.3 длиной около 1,5 Mb со вставкой в область 9p [22]. Наконец, описан один случай герминальной инверсии inv(12)(p11.22q14.3) с разрывом *HMGA2* у пациента с экстремальной высокорослостью, брахидактилией, множественными липомами и новообразованием мозжечка [23]. Сообщается также о достоверной ассоциации вариантов гена *HMGA2* с показателями роста человека в общей популяции [24, 25].

Продукт гена *HMGA2* представляет собой негистоновый белок хроматина из семейства HMG (High Mobility Group). В своей структуре белок HMGA2 длиной 108 аминокислот имеет три домена AT-hook, кодируемые 1–3 экзонами, короткий линкерный фрагмент, соответствующий 4 экзону, и С-концевой отрицательно заряженный кислый домен, кодируемый экзоном 5. Конкурируя с гистоновым белком H1, три домена AT-hook связываются с АТ-богатыми последовательностями малой бороздки ДНК и способствуют локальной деконденсации хроматина. Это обеспечивает доступ для разнообразных транскрипционных факторов к промоторным областям множества генов-мишеней и таким образом регулирует их экспрессию. Разнообразие регулируемых генов-мишеней определяет исключительно широкий спектр биологических процессов, в которых участвует *HMGA2*: рост, пролиферация, дифференцировка, апоптоз, репарация ДНК, аутофагия и др. [26].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Согласно аннотации Human Gencode Reference, Release 45, GRCh38.p14, транскрипты гена *HMGA2* представлены семью изоформами вследствие альтернативного сплайсинга [27]. Помимо полноразмерного канонического транскрипта, имеются 4 коротких изоформы с альтернативными экзонами внутри канонического интрона 3 и 2 изоформы с альтернативными экзонами внутри интрона 4. Каждый из альтернативных экзонов укороченных изоформ имеет свою собственную 3'-нетранслируемую область [26, 28]. Показано, что специфичность ДНК-связывания коротких изоформ белка, лишенных С-концевого домена, сравнима с таковой у полноразмерного белка HMGA2. В то же время в экспериментах на незрелых мезенхимальных клетках были продемонстрированы как общие с полноразмерным белком, так и специфические только для коротких изоформ HMGA2 паттерны транскрипции генов-мишеней [29].

Экспрессия *HMGA2* тщательно и сложно регулируется на посттранскрипционном уровне посредством микроРНК (miRNA), а также длинных некодирующих РНК (lncRNA). Протяженная 3'-нетранслируемая область длиной ~3kb содержит сайты связывания для множества типов miRNA, наиболее значимым из которых является семейство let-7. Доказана важная роль этих miRNA в подавлении экспрессии *HMGA2* [30]. Особая роль в негативной цис-регуляции гена *HMGA2* принадлежит антисмысловой длинной некодирующей РНК *HMGA2-AS1*. Локус *HMGA2-AS1* имеет протяженность около 35kb, располагается внутри 3 интрона *HMGA2* и транскрибируется в противоположном направлении по отношению к *HMGA2* [26, 31].

Ген *HMGA2* активно экспрессируется в недифференцированных мезенхимальных тканях во время эмбриогенеза, но почти не активен в зрелых тканях после рождения, за исключением мезенхимальных стволовых клеток. Достоверное повышение экспрессии *HMGA2* показано для многих типов доброкачественных и злокачественных опухолей. Соматические перестройки гена *HMGA2* с образованием химерных генов многократно описаны в тканях доброкачественных опухолей мезенхимального происхождения, преимущественно в липомах [26]. Подавляющее большинство из них имеют точки разрыва в интроне 3 *HMGA2*, который характеризуется чрезвычайной протяженностью (~140kb) и, по данным некоторых авторов, является самой частой областью онкогенных перестроек [32]. Вопреки первоначальным представлениям, онкотрансформирующие свойства перестроек гена *HMGA2,* как сейчас полагают, не зависят от слияния с другими генами-партнерами, а объясняются нарушением негативной регуляции его экспрессии вследствие потери 3'-нетранслируемой области и утраты антисмысловой длинной некодирующей РНК *HMGA2-AS1*. Онкогенные свойства показаны как в случае гиперэкспрессии укороченного белка *HMGA2,* так и при гиперэкспрессии полноразмерного белка *HMGA2* [33].

Единственный случай герминальной перестройки *HMGA2* с разрывом в 3 интроне *HMGA2*, а именно перицентрическая инверсия inv(12)(p11.22q14.3), был описан у пациента с высокорослостью крайней степени выраженности, брахидактилией, множественными липомами и опухолью мозжечка. Вторая точка разрыва была определена в районе 12p11.22 теломернее гена *PTHLH* (OMIM #613382), с которым, как полагают авторы, может быть связана брахидактилия пациента [23]. Механизм активирующего действия перестройки авторы объясняют нарушением негативной цис-регуляции гена *HMGA2* в связи с утратой антисмысловой длинной некодирующей РНК *HMGA2-AS1* [31].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В отличие от выявленной нами перестройки *HMGA2-ZNF521*, у пациента Ligon et al. точка разрыва находилась в 3 интроне *HMGA2* на 8.2kb дистальнее (chr12:65851667) [31] по сравнению с нашей (chr12:65843456), поэтому укороченная изоформа *HMGA2,* соответствующая транскрипту NM_001330190.1 (ENST00000393578.7), осталась интактной. В нашем случае разрыв нарушает структуру этого транскрипта в 3'-нетранслируемой области в позиции c.*842, что, вероятно, приводит к потере соответствующей укороченной изоформы белка. Можно предположить, что онкологические проявления у пациента Ligon, отличающие его от синдрома МНШ, объясняются гиперэкспрессией короткой изоформы *HMGA2*. Это согласуется с выводами работы Henriksen, в которой воздействие именно короткой изоформы сопровождалось выраженной гиперэкспрессией фактора SSX1, опосредующего мезенхимальную онкотрансформацию [29]. По-видимому, индивидуальные особенности фенотипов могут зависеть еще и от свойств конкретных слитных белков.

Следует отметить, что функция второго участника перестройки, гена *ZNF521*, по данным литературы, связана с подавлением адипогенеза и стимуляцией остеобластогенеза [34, 35]. Хотя структура *ZNF521* в химерном белке предположительно утрачивается, нельзя полностью исключить возможность восстановления рамки считывания *ZNF521* в результате непредвиденных изменений сплайсинга в химерном интроне. В этом случае гиперэкспрессия *ZNF521* могла бы объяснить выраженный дефицит жировой ткани у нашего пациента. Можно предположить, что протяженный интрон 5 гена *ZNF521* длиной около 102kb – область разрывов для рекуррентных хромосомных аберраций, а перестройка *HMGA2-ZNF521* с разрывами в проксимальной части интрона 3 *HMGA2* (и с потерей коротких изоформ HMGA2) специфична для синдрома МНШ. Прояснение этого вопроса требует дальнейших цитогенетических и молекулярно-генетических исследований всех случаев синдрома МНШ.

Валидация нового гена кандидата для наследственного заболевания подразумевает необходимость сопоставления клинического фенотипа пациентов с описанными ранее случаями аналогичных молекулярно-генетических нарушений. Сходство обнаруженной нами и ранее известной герминальной перестройки *HMGA2* позволяет предположить общий молекулярный механизм патогенеза обусловленных ими состояний и рассмотреть вопрос об их единой нозологической сущности. Хотя в описании пациента Ligon et al. [23] не было указаний на синдром МНШ, в его клиническом фенотипе можно отметить общие признаки с нашим пациентом и известными ранее случаями синдрома МНШ. Кроме того, учитывая ограниченность имеющихся данных о фенотипическом спектре МНШ, необходимо провести глубокое фенотипирование и сравнительный анализ ранее зарегистрированных случаев. Характеристика симптомов пациента Ligon et al. в сравнении с нашим пробандом и описанными ранее случаями синдрома МНШ представлена в табл. 2.

Одними из первых симптомов заболевания у нашего пациента были увеличение окружности головы (+2.0 SD) и контрактуры суставов, выявленные с рождения. Согласно литературным данным, часть детей имела пренатально возникший избыточный рост, что не наблюдалось в нашем случае. Ускорение роста произошло уже после рождения и не было связано с семейными или эндокринными особенностями. Костные проявления являлись основной проблемой у пробанда. Как и у других пациентов с синдромом МНШ, наиболее тяжелым осложнением

можно считать врожденные контрактуры крупных суставов, которые ограничивали физические возможности. Рентгенологическая картина включала расширение диафизов трубчатых костей, что не отмечалось у описанных ранее детей. При этом патологии эпифизов и метафизов, о которых сообщалось ранее, не наблюдалось. Также не выявлен остеопороз. Вариабельные костные деформации и дисплазия позвонков выявлены во всех случаях синдрома МНШ, в том числе у нашего пациента.

Уже в 4 месяца у ребенка закрылся большой родничок, а позднее рентгенологически было доказано ускорение оссификации костей черепа. В литературе ранее были описаны другие изменения черепных костей: утолщение основания и ската черепа. Также Mehawej сообщал об аномальном краниовертебральном соединении, что также отмечалось у пробанда [5].

Что касается изменений лицевого фенотипа, они наблюдались и у нашего пациента, и у пациентов других авторов, во всех случаях можно выделить общие черты: выступающие надбровные дуги, выступающие ушные раковины, изменение соотношения размеров верхней и нижней челюстей. У нашего пациента имелось «западение» нижней челюсти. В некоторых статьях представлены данные о различных эндокринных нарушениях, таких как гипотиреоз, преждевременное половое созревание, гипогликемия, а у пациента Schmidt описано снижение IGF1. У нашего пробанда не было выявлено подобных биохимических отклонений. Также часто сообщалось о наличии пупочных и паховых грыж, что отсутствовало в нашем случае.

Следует обратить внимание на наличие у нашего пробанда аномалий желудочно-кишечного тракта – долихоколон и долихосигмы, которые проявлялись хроническими запорами. Также выявлена патология мочевыделительной системы – правосторонний нефроптоз с пиелокаликоэктазией и повышение подвижности левой почки. Вышеперечисленные признаки не были описаны в литературе ранее при синдроме МНШ. Предположения других авторов о наличии гипогонадизма в составе синдрома МНШ подтверждаются выявленным у нашего пациента крипторхизмом.

Особого внимания заслуживает анализ фенотипа пациента Ligon et al., которые в 2005 г. описали мальчика 8 лет с похожей клинической картиной, кариотипом 46XY,inv(12)(p11.22q14.3) и перестройкой гена *HMGA2*. При рождении у него не отмечалось какой-либо патологии, массо-ростовые показатели были средними. Выраженное ускорение физического развития стало проявляться с 9 мес., отмечались макроцефалия и брахидактилия, ониходистрофия, также стали очевидными лицевые дисморфии – уплощенные супраорбитальные дуги, гипертелоризм и выступающие альвеолярные отростки. С возрастом лицевой фенотип преобразовался: помимо описанных ранее признаков обращали на себя внимание приподнятые и узкие глазные щели, оттопыренные ушные раковины, вывернутые ноздри, относительное западение нижней челюсти. В 2 года 3 мес. на нижних конечностях были обнаружены множественные подкожные узелки, гистологически установлена доброкачественная липома. К 8 годам проявления липоматоза значительно уменьшились. Имелись контрактуры коленных, локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, варусная деформация голеней, ризомелическое укорочение конечностей, прогрессирующее увеличение суставов с ограничением их подвижности, рентгенологически – укорочение и расширение диафизов длинных трубчатых костей, пястных костей, расширение и увеличение эпифизов,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

мегаэпифизеальная дисплазия и платиспондилия, опережение костного возраста. Согласно данным МРТ головного мозга в 2 года 3 мес. было выявлено новообразование в мозжечке. В 5 лет обнаружена умеренная тромбоцитопения и лейкопения неопухолевого генеза. Лабораторные показатели кальциево-фосфорного обмена, в том числе активность щелочной фосфатазы, были в пределах нормальных возрастных значений. Данное состояние расценено авторами как новый фенотип с чрезмерным ростом и липомами, вызванный инверсией хромосомы 12 с точкой разрыва в гене *HMGA2*. Можно выделить схожие с ранее описанными проявлениями симптомы, такие как чрезмерный рост, макроцефалия, контрактуры, платиспондилия, опережение костного возраста, лицевые дисморфии. Важным отличием от нашего пациента и от других пациентов с синдромом МНШ является наличие множественных липом. Таким образом, можно отметить сходство фенотипа этого мальчика с синдромом МНШ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе у пациента с фенотипом синдрома МНШ впервые выявлен герминальный химерный ген *HMGA2-ZNF521* с точками разрыва в 3 интроне *HMGA2* и в 5 интроне *ZNF521*. Сходство клинических фенотипов в отношении экстремальной высокорослости нашего пациента, ранее представленных в литературе детей с данным синдромом и единственного ранее описанного случая герминальной перестройки *HMGA2* позволяет нам заявить *HMGA2* на роль гена-кандидата для синдрома МНШ.

Table 1
Junctions of assumed fragments of derivative chromosomes 12 and 18. Genomic coordinates are given according to the hg38/GRCh38 genome assembly. Supposed types of structural variants (SV) and estimated lengths are given according to IGV browser visualization
Таблица 1
Стыки предполагаемых фрагментов дериватных хромосом 12 и 18 и локализация точек разрыва. Геномные координаты приведены согласно сборке генома hg38/GRCh38. Предполагаемые типы перестроек и их протяженность установлены на основании визуализации в браузере IGV

12q12	45493601	*LOC105369743*	18q21.1	46638266	*LOXHD1*	t(12;18)
12q12	45493597	*LOC105369743*	18q21.1	46656141	*LOXHD1*	t(12;18)
12q13.3	52022832	*NR4A1*	18q21.1	46638266	*LOXHD1*	t(12;18)
12q13.3	52022832	*NR4A1*	18q21.1	46692291	*ST8SIA5*	t(12;18)
12q14.1	58912609	*LRIG3*	12q14.3	65843476	*HMGA2*	del(12) 6.93Mb
12q14.1	58912609	*LRIG3*	18q21.1	46692291	*ST8SIA5*	t(12;18)
12q14.1	61267870		18q11.2	25187929	*ZNF521*	t(12;18)
12q14.1	61267870		12q14.2	63785241	*RXYLT1*	inv(12) 2.52Mb
12q14.2	63785241	*RXYLT1*	12q15	68041655	*LOC107984526*	dupl(12) 4.26Mb
12q14.3	65843456	*HMGA2*	18q11.2	25187933	*ZNF521*	t(12;18)
12q14.3	67174825		12q15	68041655	*LOC107984526*	del(12) 867 kb
12q14.3	~67179600		18q21.1	46656141	*LOXHD1*	t(12;18)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Table 2
Comparison of the clinical manifestations of the proband with literature data
Таблица 2
Сравнительная характеристика клинических проявлений пробанда с литературными данными

Elements of the phenotype / Компоненты фенотипа	Clinical features of MNS, based on literature data / Литературные данные о фенотипических признаках синдрома МНШ	Clinical features of our proband / Симптомы у нашего пробанда	Clinical features of the Ligon et al. patient / Симптомы у пациента Ligon
Physical development / Физическое развитие			
Body length at birth / Длина тела при рождении	+2.6 – +6.6 SD	N	N
Body mass at birth / Масса тела при рождении	+2.6 – +9.7 SD	N	N
Head circumference at birth / Окружность головы при рождении	+1.2 – +6.9 SD	+2.0 SD	N
Hight at the time of examination / Рост на момент обследования	+7.2 – +11.7 SD	+6.51 SD	+7.27 SD
Prenatal growth acceleration / Пренатальное ускорение роста	+	–	–
Postnatal growth acceleration / Постнатальное ускорение роста	+	+	+
Cranium / Череп	Macrocephaly +3.6 – +5.6 SD Brachycephaly / Макроцефалия +3.6 – +5.6 SD Брахицефалия	Macrocephaly +2.8 SD Dolichocephaly / Макроцефалия +2.8 SD Долихоцефалия	Macrocephaly +2.8 SD / Макроцефалия +2.8 SD
Forehead / Лоб	Sloping forehead. Prominent supraorbital ridges. Bitemporal narrowing / Скошенный лоб. Выступающие супраорбитальные дуги. Битемпоральное сужение	Prominent metopic suture. Prominent supraorbital ridges / Выступающий метопический шов. Выступающие супраорбитальные дуги	Slanted supraorbital ridges / Скошенные супраорбитальные дуги
Midface / Средняя часть лица	Prominent nose / Выступающий нос	N	Prominent alveolar processes. Everted nostrils / Выступающие альвеолярные отростки. Вывернутые ноздри

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Continuation of Table 2 / Продолжение таблицы 2

Lower section of the face / Нижняя часть лица	Micrognathia. Pointed chin / Микрогнатия. Заостренный подбородок	Mandibular retraction / Западение нижней челюсти	Mandibular retraction / Западение нижней челюсти
Auricles / Особенности ушных раковин	Large auricles / Крупные ушные раковины	Low-set, protruding auricles / Низко расположенные оттопыренные ушные раковины	Protruding auricles / Оттопыренные ушные раковины
Hearing / Слух	N	Hearing loss / Тугоухость	N
Eyes / Зрение	N	Hypermetropia. Angiopathy of retinal vessels / Гиперметропия. Ангиопатия сосудов сетчатки	N
Sight / Морфологические особенности	Deep set / Глубоко расположенные	–	Hypertelorism. Raised narrow palpebral fissures / Гипертелоризм. Приподнятые узкие глазные щели
Chest shape / Форма грудной клетки	Narrow / Узкая грудная клетка	N	N
Pectoral deformity / Наличие деформации грудной клетки	Pectus excavatum. Pectus carinatum / Воронковидная деформация. Килевидная деформация	Pectus carinatum / Килевидная деформация	–
Digestive system / Особенности пищеварительной системы	N	Dolichosigma. Dolichocolon. Hepatosplenomegaly. Chronic constipation / Долихосигма. Долихоколон. Гепатоспленомегалия. Хронический запор	N
Genitals / Половая система	Cryptorchidism / Крипторхизм	Cryptorchidism / Крипторхизм	N
Urinary system / Мочевыделительная система	N	Right-sided nephroptosis with pyelocalyectasis and increased mobility of the left kidney / Правосторонний нефроптоз с пиелокаликоэктазией и повышение подвижности левой почки	N

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Continuation of Table 2 / Продолжение таблицы 2

Ossification / Оссификация	Acceleration bone age. Accelerated ossification of the wrist bones. Accelerated ossification of the digital phalanges / Ускорение костного возраста. Ускорение оссификации костей запястья. Ускорение оссификации костей фаланг пальцев рук	Accelerated ossification of the cranial bones / Ускорение оссификации костей черепа	Acceleration bone age. Accelerated ossification of the wrist bones. Accelerated ossification of the digital phalanges / Ускорение костного возраста. Ускорение оссификации костей запястья. Ускорение оссификации костей фаланг пальцев рук
Interphalangeal joints / Межфаланговые суставы	Enlarged / Увеличены	Enlarged / Увеличены	Enlarged / Увеличены
Signs of decreased bone density / Признаки снижения плотности костей	Multiple fractures. Osteoporosis / Множественные переломы. Остеопороз	N	N
Body / Туловище	Elongated / Длинное	N	N
Cranial bones / Кости черепа	Thickening of the cranial base Thickening of the clivus / Утолщение основания черепа. Утолщение ската	Early closure of the anterior fontanelle Prominent sagittal suture / Раннее закрытие большого родничка. Выступающий сагиттальный шов	N
Spinal column / Позвоночник	Scoliosis. Kyphosis. Platyspondyly. Cervical rib. Non-union of the odontoid process. Atlanto-occipital assimilation. Ovoid vertebral bodies. Megalospondyly. Uneven vertebral endplates / Сколиоз. Кифоз. Платиспондилия. Шейное ребро. Несращение зубовидного отростка. Атланто-окципитальная ассимиляция. Овоидные тела позвонков. Мегалоспондилия. Неровность замыкательных пластин позвонков	Scoliosis. Platyspondyly. Enlargement and deformation of C1 and odontoid process C2. Uneven vertebral endplates / Сколиоз. Платиспондилия. Увеличение и деформация C1 и зубовидного отростка C2. Неровность замыкательных пластин позвонков	Platyspondyly / Платиспондилия

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Continuation of Table 2 / Продолжение таблицы 2

Pelvis / Кости таза	Wide ilia. Short greater sciatic notch. Wide ischia. Wide pubic bones / Широкие подвздошные кости. Короткая большая седалищная выемка. Широкие седалищные кости. Широкие лобковые кости	N	N
Joints / Суставы	Contractures / Контрактуры	Contractures. Genu valgum / Контрактуры. Вальгусная деформация коленных суставов	Contractures. Arthritis / Контрактуры. Артрит
Tubular bones / Трубчатые кости	Wide metaphyses. Abnormal modeling of the metaphyses of tubular bones. Enlarged epiphyses. Thinning of the cortex / Широкие метафизы. Нарушение моделирования метафизов трубчатых костей. Увеличенные эпифизы. Истончение коркового слоя	Wide diaphyses. Bands of sclerosis in meta-diaphyses / Широкие диафизы. Полосы склероза в метадиафизах	Wide epiphyses and diaphyses. Shortening of tubular bones. Rhizomelia. Enlarged epiphyses. Varus deformity of the tibia / Широкие эпифизы и диафизы. Укорочение трубчатых костей. Ризомелия. Увеличенные эпифизы. Варусная деформация голеней
Hands / Кисти	Large hands / Крупные ладони	Arachnodactyly / Арахнодактилия	Brachydactyly / Брахидактилия
Skin / Кожа	Excess skin. Cutis laxa. Translucent skin / Избыток кожи. Свисающая кожа. Прозрачная кожа	Translucent skin / Прозрачная кожа	N
Subcutaneous fat / Подкожно-жировая клетчатка	Absence of subcutaneous fat / Отсутствие подкожно-жировой клетчатки	Absence of subcutaneous fat / Отсутствие подкожно-жировой клетчатки	Lipomas / Липомы
Nails / Ногти	N	Onychodystrophy / Ониходистрофия	Onychodystrophy / Ониходистрофия
Hernias / Грыжи	Umbilical. Inguinal / Пупочная. Паховая	–	–

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

End of Table 2 / Окончание таблицы 2

Mouth / Ротовая полость	Thin upper lip / Тонкая верхняя губа	Gingival hyperplasia / Гиперплазия десен	Premature tooth eruption. Supernumerary teeth. Gingival hyperplasia / Преждевременное прорезывание зубов. Сверхкомплектные зубы. Гиперплазия десен
Speech / Особенности речи	Low voice. Hoarse voice / Низкий голос. Хриплый голос	Slurred speech / Невнятная речь	n/d / н/и
Central nervous system / Центральная нервная система	Mild intellectual disability / Легкая интеллектуальная недостаточность	Delayed cognitive development / Задержка психоречевого развития	Cerebellar neoplasms / Новообразование мозжечка
Peripheral nervous system / Периферическая нервная система	N	Primary myopathy / Первичная миопатия	N
Laboratory findings / Лабораторные показатели	Decreased IGF-1. Hypoglycemia. Hypothyroidism / Снижение IGF-1. Гипогликемия. Гипотиреоз	Increased alkaline phosphatase activity / Повышение активности щелочной фосфатазы	Thrombocytopenia. Leukopenia / Тромбоцитопения. Лейкопения

Notes: N – normal; IGF-1 – insulin-like growth factor; n/d – no data.
Примечания: N – норма; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста; н/и – неизвестно.

Fig. 1. The craniofacial phenotype is represented by dolichocephaly with prominent metopic ridge and sagittal suture, prominent supraorbital ridges, and low-set protruding auricles. The bottom row of images shows the corresponding 3D reconstructions of the CT images, which, despite the presence of the assistant's hand, show signs of hyperostosis of the facial bones
Рис. 1. Черепно-лицевой фенотип представлен долихоцефалией с выступающими метопическим и сагиттальным швами, выступающими супраорбитальными дугами, низко расположенными оттопыренными ушными раковинами. В нижнем ряду размещены соответствующие фотографиям 3D-реконструкции КТ-изображений, на которых, несмотря на присутствие кисти ассистента, видны признаки гиперостоза костей лицевой части черепа

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

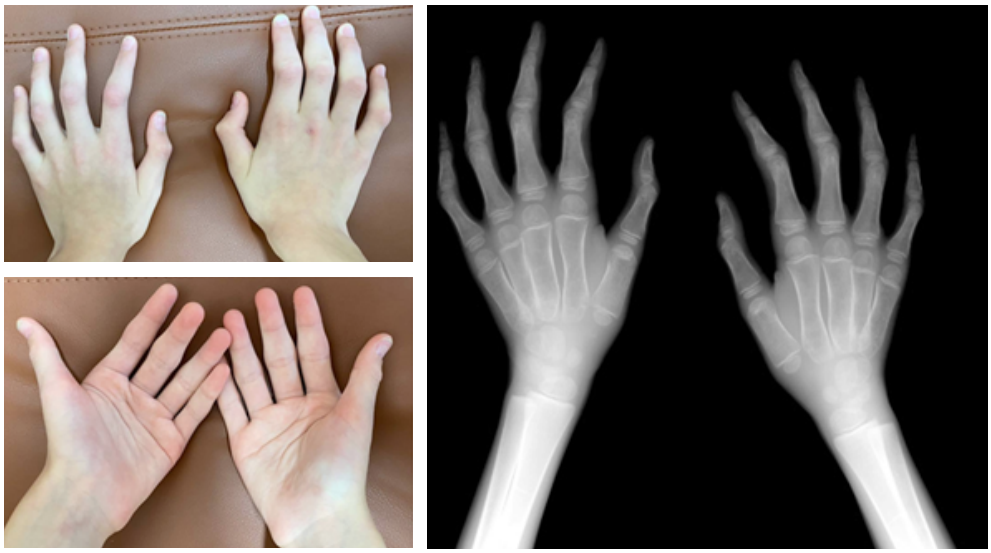
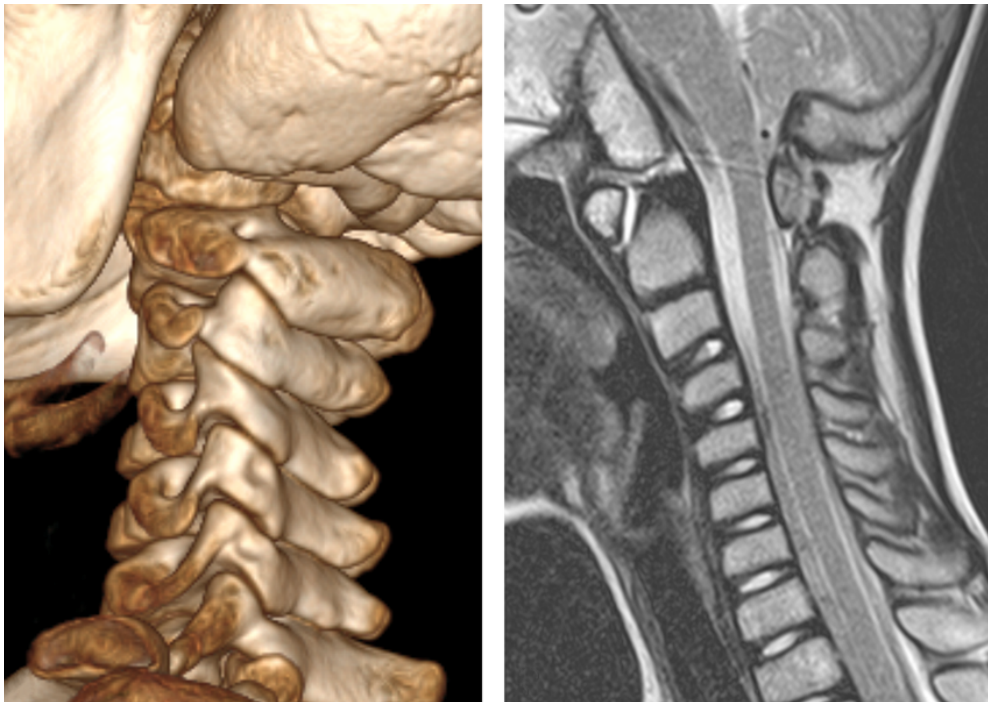


Fig. 2. Expansion of the proximal phalanges and narrowing of the distal phalanges, also apparent on the radiograph of the hands and wrists
Рис. 2. Особенности пальцев кистей в виде расширения проксимальных фаланг и сужения дистальных фаланг, что также прослеживается и при R-графии костей кистей

Fig. 3. Contractures of the elbow, hip and knee joints, pectus carinatum, scoliosis. A pronounced subcutaneous venous network
Рис. 3. Контрактуры локтевых, тазобедренных и коленных суставов, килевидная деформация грудной клетки, сколиоз. Имеется выраженная подкожная венозная сеть

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Fig. 4. Gingival hyperplasia in a proband and corresponding 3D reconstruction of CT images
Рис. 4. Гиперплазия десен у пробанда и соответствующая 3D-реконструкция КТ-изображений



A **B**

Fig. 5. A – 3D-reconstruction of CT of the cervical spine; B – MRI of the cervical spine
Рис. 5. A – 3D-реконструкция КТ шейного отдела позвоночника; B – МРТ шейного отдела позвоночника

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

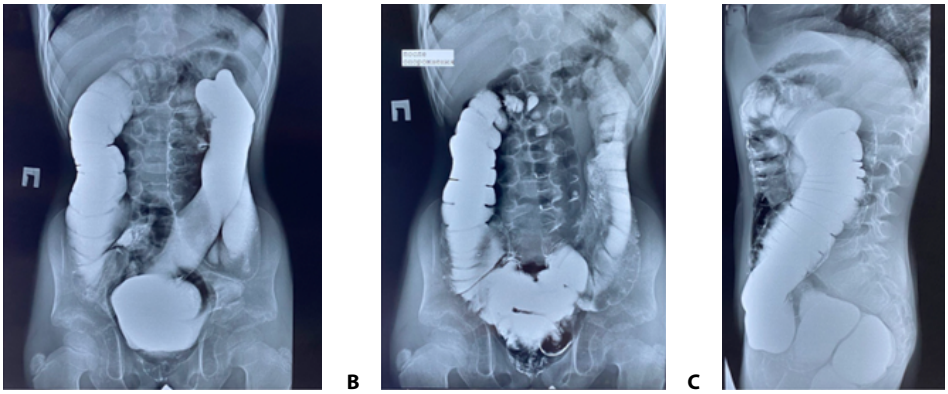


Fig. 6. A – Supine plain view image with contrast demonstrates bowel malformation – dolichocolon and dolichosigma; B – Supine plain view after bowel movement; C – Left lateral view with contrast
Рис. 6. A – обзорный снимок брюшной полости в положении лежа на спине после заполнения контрастным веществом демонстрирует аномалию развития кишечника – долихоколон и долихосигму; B – обзорный снимок лежа на спине после опорожнения кишечника; C – боковая проекция лежа на боку после заполнения контрастным веществом

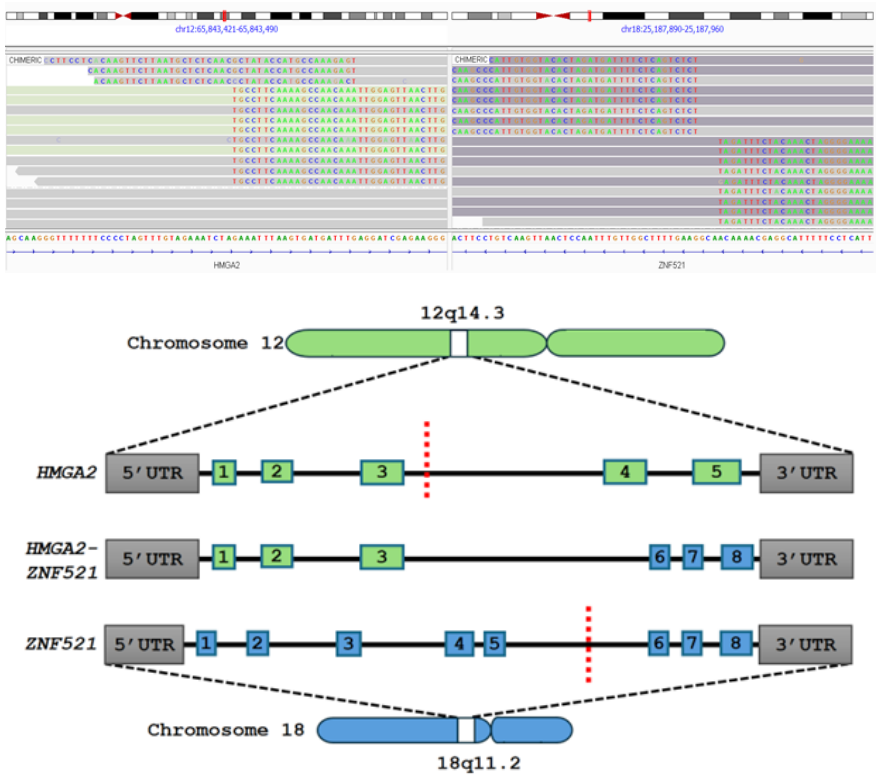


Fig. 7. A – Regions of *HMGA2* and *ZNF521* breaks in the IGV genome browser based on whole-genome sequencing data of the proband; B – The formation of the fusion *HMGA2-ZNF521* gene
Рис. 7. A – области разрывов *HMGA2* и *ZNF521* в геномном браузере IGV по данным полногеномного секвенирования пробанда; B – схема образования химерного гена *HMGA2-ZNF521*

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

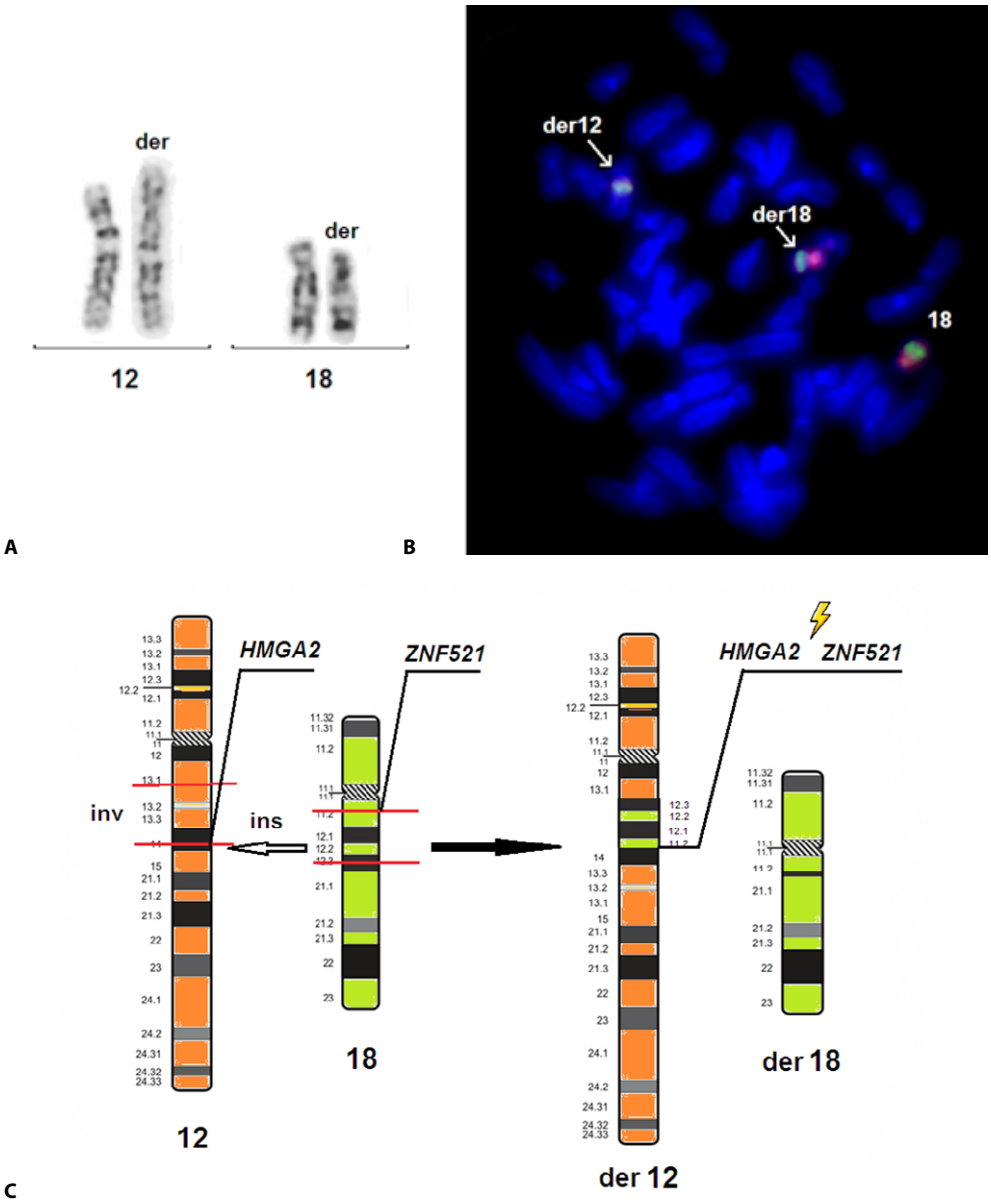


Fig. 8. Results of cytogenetic and molecular cytogenetic studies: A – GTG staining of chromosomes 12 and 18 demonstrates the presence of derivative chromosomes in the karyotype; B – FISH (MCB) study with a DNA probe for chromosome 18 made it possible to determine the presence of an insertion of chromosome 18 material into chromosome 12; C – Schematic representation of the detected structural chromosomal rearrangement
Рис. 8. Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследования: A – GTG-окрашивание хромосом 12 и 18 демонстрирует наличие дериватных хромосом в кариотипе; B – исследование методом FISH (MCB) с ДНК-пробой на хромосому 18 позволило определить наличие инсерции (вставки) материала хромосомы 18 в хромосому 12; C – схематическое изображение обнаруженной структурной хромосомной перестройки

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Nishimura G., Hasegawa T., Kinoshita E., et al. Newly recognized syndrome of metaphyseal undermodeling, spondylar dysplasia, and overgrowth: report of two adolescents and a child. *Am. J. Med. Genet*. 2004;128A:204–208. Available at: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30030
2. Handa A., Muroya K., Ishii T., et al. Additional report on Moreno-Nishimura-Schmidt overgrowth syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2017;173A:2834–2837. DOI: 10.1002/ajmg.a.38368
3. Moreno HC, Zachai EH, Kaufmann HJ, Mellmann WJ. Case 18, Syndrome Identification, National Foundation-March of Dimes, New York. 1974. II/1:22–23.
4. Schmidt H., Kammer B., Grasser M., et al. Endochondral gigantism: a newly recognized skeletal dysplasia with pre- and postnatal overgrowth and endocrine abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* 2007;143A:1868–1875. DOI: 10.1002/ajmg.a.31839
5. Mehawej C., Chouery E., Al Hage Chehade, et al. Report on a Case with Moreno-Nishimura-Schmidt Overgrowth Syndrome: A Clinically Delineated Disease Yet of an Unknown Origin. *Molecular syndromology.* 2023;14(3):219–224. Available at: https://doi.org/10.1159/000527215
6. Marcel Martin Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet journal.* 2011;17(1). DOI: 10.14806/ej.17.1.200
7. Heng Li Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. Source: arXiv. 2013. Available at: https://doi.org/10.48550/arXiv.1303.3997
8. Faust G.G., Hall I.M. SAMBLASTER: fast duplicate marking and structural variant read extraction. *Bioinformatics Sept.* 2014;30(17):2503–2505. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu314
9. Picard Toolkit. 2019. Broad Institute, GitHub Repository. Broad Institute. Available at: https://broadinstitute.github.io/picard/
10. Petr Danecek, James K Bonfield, Jennifer Liddle, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience.* 2021;10(2). Available at: https://doi.org/10.1093/gigascience/giab008
11. Poplin R., Ruano-Rubio V., DePristo M.A., et al. Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples bioRxiv. 2017. DOI: 10.1101/201178
12. Van der Auwera GA, Carneiro M, Hartl C, et al. From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013;43:11.10.1–11.10.33. DOI: 10.1002/0471250953.bi1110s43
13. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016;17:122. Available at: https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4
14. Roller E., Ivakhno S., Lee S., Royce T., Tanner S. Canvas: versatile and scalable detection of copy number variants. *Bioinformatics.* 2016;32(15):2375–2377. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw163
15. Chen X. et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics.* 2016;32:1220–1222. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv710
16. Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., et al. Integrative genomics viewer. *Nature biotechnology.* 2011;29(1):24–26. Available at: https://doi.org/10.1038/nbt.1754
17. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., et al. Molecular cytogenetic and cytopostgenomic analysis of the human genome. *Res Results Biomed.* 2022;8(4):412–23. Available at: https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-1
18. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., et al. Interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB): a new tool for analysis of interphase chromosomes in their integrity. *Biomol Eng.* 2007;24(4):415–417. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2007.05.003
19. Pellestor F., Gaillard J.B., Schneider A., et al. Chromoanagenesis, the mechanisms of a genomic chaos. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;123:90–99. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.01.004
20. De Crescenzo A., Citro V., Freschi A., et al. A splicing mutation of the HMGA2 gene is associated with Silver-Russell syndrome phenotype. *J Hum Genet.* 2015 Jun;60(6):287–93. DOI: 10.1038/jhg.2015.29
21. Leszinski G.S., Warncke K., Hoefele J., et al. A case report and review of the literature indicate that HMGA2 should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome. *Gene.* 2018 Jul 15;663:110–114. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.027
22. Dória S., Alves D., Pinho M.J., et al. 12q14 microduplication: a new clinical entity reciprocal to the microdeletion syndrome? *BMC Med Genomics.* 2020;13(2). Available at: https://doi.org/10.1186/s12920-019-0653-x
23. Ligon A.H., Moore S.D., Parisi M.A., et al. Constitutional rearrangement of the architectural factor HMGA2: a novel human phenotype including overgrowth and lipomas. *American journal of human genetics.* 2005;76(2):340–348. Available at: https://doi.org/10.1086/427565
24. Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, et al. A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet.* 2007 Oct;39(10):1245–50. DOI: 10.1038/ng2121
25. Yang T.L., Guo Y., Zhang L.S., et al. HMGA2 is confirmed to be associated with human adult height. *Annals of human genetics.* 2010;74(1):11–16. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00555.x
26. Khazem F., Zetoune A.B. Decoding high mobility group A2 protein expression regulation and implications in human cancers. *Discov Oncol.* 2024 Jul 31;15(1):322. DOI: 10.1007/s12672-024-01202-x
27. Frankish A., Diekhans M., Jungreis I., et al. GENCODE 2021. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D916–D923. DOI: 10.1093/nar/gkaa1087
28. Hauke S., Leopold S., Schlueter C., et al. Extensive expression studies revealed a complex alternative splicing pattern of the HMGA2 gene. *Biochim Biophys Acta (BBA) Gene Struct Expr.* 2005;1729(1):24–31. DOI: 10.1016/j.bbaexp.2005.03.006
29. Henriksen J., Stabell M., Meza-Zepeda L.A., et al. Identification of target genes for wild type and truncated HMGA2 in mesenchymal stem-like cells. *BMC Cancer.* 2010;10:329. Published 2010 Jun 25. DOI: 10.1186/1471-2407-10-329
30. Lee Y.S., Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev.* 2007;21(9):1025–1030. DOI: 10.1101/gad.1540407
31. Andersen R.E., Alkuraya I.F., Ajeesh A., et al. Rare germline disorders implicate long non-coding RNAs disrupted by chromosomal structural rearrangements. Preprint. *MedRxiv.* 2024;2024.06.16.24307499. DOI: 10.1101/2024.06.16.24307499
32. Kazmierczak B., Bullerdiek J., Pham K.H., et al. Intron 3 of HMGIC is the most frequent target of chromosomal aberrations in human tumors and has been conserved basically for at least 30 million years. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;103:175–177. DOI: 10.1016/s0165-4608(97)00348-8
33. Unachukwu U., Chada K., D'Armiento J. High Mobility Group AT-Hook 2 (HMGA2) Oncogenicity in Mesenchymal and Epithelial Neoplasia. *Int J Mol Sci.* 2020;29;21(9):3151. DOI: 10.3390/ijms21093151
34. Hesse E., Kiviranta R., Wu M., et al. Zinc finger protein 521, a new player in bone formation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1192:32–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05347.x
35. Chiarella E., Aloisio A., Codispoti B., et al. ZNF521 Has an Inhibitory Effect on the Adipogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2018 Dec;14(6):901–914. DOI: 10.1007/s12015-018-9830-0

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.002
УДК 61.616.1.12-089.84

Румянцева А.А.[1] ✉, Ивкин А.А.[1], Каменева В.А.[2], Потапова Н.В.[2]
[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
[2] Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

Речевой статус подростков с врожденными пороками сердца после радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Румянцева А.А., Каменева В.А.; анализ данных и написание текста – Румянцева А.А., Ивкин А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В.; научное редактирование – Румянцева А.А., Ивкин А.А.
Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-28-00002. https://rscf.ru/project/23-28-00002

Для цитирования: Румянцева А.А., Ивкин А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. Речевой статус подростков с врожденными пороками сердца после радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):44–54. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.002

Подана: 08.07.2024
Принята: 14.01.2025
Контакты: aleksandra_1505@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время фокус ученых, занимающихся изучением врожденных пороков сердца у детей, сосредоточен на отдаленных результатах и последствиях кардиохирургического вмешательства и анестезиологического пособия. Забота о качестве жизни и поиск способов его улучшения приводят к необходимости изучения всех компонентов здоровья ребенка. Когнитивный статус данной когорты пациентов остается и по сей день наименее изученным звеном, а имеющийся обзор литературы указывает лишь в общем на когнитивные и речевые нарушения у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство.
Цель. Изучить речевой статус на примере идентификации специфики связности речи при составлении рассказов, создаваемых пациентами после корректировки врожденного порока сердца (ВПС) и их условно здоровыми сверстниками.
Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое были включены 56 детей в возрасте 13–15 лет, разделенных на 2 группы. В группу 1 вошли 28 пациентов с медианой возраста 14 лет [13–15], оперированных по поводу ВПС в условиях искусственного кровообращения на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Группу 2 составили 26 условно здоровых сверстников с медианой возраста 14 лет [13,75–15], обучающихся в средней общеобразовательной школе № 28 Кемерова. По возрасту группы статистически не отличались (p=0,59). Изучена специфика связности речи по диагностической методике Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной.
Результаты. Выявлены статистически значимые отличия между сравниваемыми группами по основным критериям изучения связности речи в пользу группы 2: смысловой адекватности (p=0,00016), возможности программирования текста

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

(p=0,00002), грамматического (p=0,00067) и лексического оформления (p=0,00005). Самые высокие баллы были получены по критериям программирования текста и лексического оформления (по 13,5 балла), смысловой адекватности (13,1) и грамматического оформления (11,3). Подростки группы 1 получили самый высокий балл за лексическое оформление (11,3), грамматическое оформление (9,6), а по критериям смысловой адекватности и программирования текста – 7,3 и 7,5 соответственно. По дополнительным критериям группы статистически не отличались.

Заключение. Несмотря на успешно проведенную хирургическую коррекцию ВПС, в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов остаются нарушения когнитивного статуса (включая речевые навыки), требующие создания программ когнитивной реабилитации.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, кардиохирургическая коррекция, сердечная недостаточность, когнитивный статус, когнитивные исследования, речь, речевые нарушения

Rumiantseva A.[1] ✉, Ivkin A.[1], Kameneva V.[2], Potapova N.[2]
[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
[2] Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Speech Status of Teenagers with Congenital Heart Defect after Correction with Cardiopulmonary Bypass

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: study concept and design – Rumiantseva A., Kameneva V.; data analysis and text writing – Rumiantseva A., Kameneva V., Ivkin A., Potapova N.; scientific editing – Rumiantseva A., Ivkin A.
Funding: the study is supported by Russian Science Foundation, project number 23-28-00002. https://rscf.ru/project/23-28-00002

For citation: Rumiantseva A., Ivkin A., Kameneva V., Potapova N. Speech Status of Teenagers with Congenital Heart Defect after Correction with Cardiopulmonary Bypass. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):44–54. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.002

Submitted: 08.07.2024
Accepted: 14.01.2025
Contacts: aleksandra_1505@mail.ru

Abstract

Introduction. Nowadays, the focus of scientists who is interested in congenital heart defects in children is focused on the long-term results and consequences of cardiac surgery and anesthesia. The quality of life and ways to improve it lead to the studying of all the components of a child's health. The cognitive status of this cohort of patients remains the least studied link, and the available literature review points only to general cognitive and speech disorders in children who have undergone cardiac surgery.

Purpose. To study speech status using the example of identifying the specifics of speech coherence by composing stories created by patients after correction of congenital heart disease and their conditionally healthy peers.

Materials and methods. A prospective study was conducted, which included 56 children aged 13–15 years, who were divided into 2 groups: group 1 included 28 patients with

a median age of 14 years [13–15], who had congenital heart disease correction with cardiopulmonary bypass at the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; group 2 consisted of 26 relatively healthy peers with a median age of 14 years [13.75–15], studying at secondary school No. 28 in Kemerovo. The groups did not differ statistically by age (p=0.59). The specifics of speech coherence were studied using the diagnostic method of T.A. Fotekova and T.V. Akhutina.

Results. Statistically significant differences were revealed between the compared groups in the main criteria for studying speech coherence in favor of group 2: the criterion of semantic adequacy (p=0.00016), the possibility of text programming (p=0.00002), grammatical formatting (p=0.00067) and lexical design (p=0.00005). The highest scores in this group were obtained on the criteria of text programming and lexical design (13.5 points each), on the criterion of semantic adequacy (13.1) and grammatical design (11.3). Teenagers of group 1 received the highest scores for lexical design (11.3), grammatical design (9.6), and according to the criteria of semantic adequacy and text programming – 7.3 and 7.5, respectively. According to additional criteria the groups did not differ statically.

Conclusion. Even despite successful surgical correction of congenital heart disease, in the long-term postoperative period patients remain impaired in cognitive status. Including speech skills. Requiring the creation of cognitive rehabilitation programs.

Keywords: congenital heart disease, cardiac surgical correction, heart failure, cognitive status, cognitive studies, speech, speech disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время более 90% младенцев с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до зрелого возраста [1]. В мировой литературе все больше внимания уделяют оценке отдаленных результатов перенесенных операций по поводу ВПС [2, 3].

Имеющиеся сегодня данные литературы показывают, что большинство детей с ВПС при рождении не имеют отличий от здоровых новорожденных, однако уже в раннем возрасте эти дети значительно отстают от своих сверстников по состоянию здоровья, физическому и нервно-психическому развитию [4, 5].

Кардиохирургическое вмешательство, которое проводят практически всем детям с ВПС, также может стать пусковым механизмом в развитии когнитивных расстройств [6]. Любое хирургическое вмешательство несет в себе риск церебрального повреждения по причине действия анестетиков, нестабильности гемодинамики и газового состава крови, нарушения процессов ауторегуляции мозгового кровотока и возможных эпизодов неадекватной анальгезии [7, 8]. Отдельной группой факторов, создающих опасность для головного мозга, выступают аспекты искусственного кровообращения. К ним относятся: контакт крови с поверхностью экстракорпорального контура, ламинарный ток крови, микро- и макроэмболия, эпизоды гипотермии, гемолиз, гемодилюция и связанная с ней трансфузия [9, 10]. Все перечисленные факторы напрямую и через инициацию и усиление системного воспалительного ответа с дальнейшим развитием нейровоспаления приводят к нарушению работы нейроваскулярной единицы и гибели ее компонентов [11, 12].

В 2012 г. Американская ассоциация сердца совместно с Американской академией педиатрии опубликовали заявление в отношении нейрокогнитивных исходов

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

у детей с ВПС. В заявлении эксперты признали, что дети с ВПС подвергаются повышенному риску когнитивных нарушений [6, 13].

Если обратить внимание на речевой статус, то во всех медицинских работах рассматривается какая-то часть речевых нарушений. Актуальность изучения связности, а именно когеренции текстов [14], создаваемых пациентами с когнитивно-речевыми нарушениями, которые частично вызваны определенным заболеванием и частично операциями по его коррекции, обусловлена рядом причин. Во-первых, изучение когеренции позволяет понять отличие в связности текстов, создаваемых людьми с нарушениями когнитивных функций и их условно здоровыми сверстниками. Во-вторых, идентификация отличий в когеренции текстов актуальна для разработки лингвокогнитивных программ реабилитации.

Тесты, основанные на свободном нарративе, традиционно используются для выявления особенностей когнитивного и речевого развития молодых пациентов с различными диагнозами [15]. Исследователи имеют тенденцию различать когнитивное отставание и речевое: плохие результаты речевых тестов не обязательно свидетельствуют о когнитивном отставании. Так, в большинстве случаев дети не могут произвести когерентный монолог на заданную тему не потому, что им не хватает знаний по этой теме или понимания процессов, а потому, что им не хватает навыков когерентной вербализации этих знаний [16].

Лонгитюдное исследование S. Fourdain и коллег показало специфическую уязвимость речевого развития у детей с ВПС при отсутствии риска глобальных когнитивных нарушений. Дети с ВПС демонстрировали значительно более низкие средние баллы как по рецептивному поведению, так и по экспрессивному речевому, однако между полутора и двумя годами отставание сохранилось только по рецептивной шкале [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить речевой статус на примере идентификации специфики связности речи при составлении рассказов, создаваемых пациентами после корректировки ВПС и их условно здоровыми сверстниками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) и ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» в 2023 г. В исследование были включены 2 группы детей от 13 до 15 лет. В группу 1 вошли 28 подростков с медианой возраста 14 лет [13–15], которым была проведена радикальная коррекция в условиях искусственного кровообращения по поводу врожденных септальных пороков (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки) на базе кардиохирургического отделения № 2 НИИ КПССЗ Кемерова. Критериями включения в группу 1 послужил возраст пациентов – 13–15 лет, септальный врожденный порок сердца (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки), который требовал закрытия в условиях искусственного кровообращения, неосложненный послеоперационный период.

Группу 2 составили 26 условно здоровых сверстников с медианой возраста 14 лет [13,75–15], обучающихся в МБОУ «Средняя общеобразовательная школа № 28»

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Кемерова. Группы статистически значимо не отличались между собой по возрасту (p=0,59). Составление базы данных для идентификации специфики связности речи у 2 групп сравнения осуществлялось с применением задания по диагностической методике Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной [18]. Цель тестовой методики состоит в обследовании устной и письменной речи детей младшего и старшего школьного возраста с использованием традиционных для логопедической практики приемов и нейропсихологических методов. Один из разделов методики позволяет изучить способность самостоятельной реализации собственного, соответствующего теме замысла в развернутое и законченное повествование, выявить трудности смыслового программирования, необходимость развернутой помощи для формирования замысла, а также изучить грамматический строй сформулированных предложений [18].

Методика данного исследования включала следующие процедуры: 1) запись рассказов о городе 28 подростков с ВПС после оперативного вмешательства; 2) запись рассказов о городе 26 условно здоровых подростков 13–15 лет; 3) выявление статистически значимых отличий между сравниваемыми группами по основным критериям изучения связности речи: смысловой адекватности, возможности программирования текста, грамматического и лексического оформления; 4) сопоставление связности речи выбранных групп по дополнительным критериям: количеству вербальных замен, средней длине текста, индексу прономинализации, средней длине слова и стереотипности высказывания группы; 5) сопоставление полученных результатов обеих групп.

Все лица, включенные в исследование, являются носителями русского языка и проживают в городах и поселках Сибири. Респонденты группы 1 были прооперированы в связи с необходимостью коррекции ВПС. В группу сравнения вошли сверстники, которые не имели данного заболевания в анамнезе.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Ввиду того, что большинство данных не соответствовало закону о нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка, $p<0,05$), применены непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей. Сравнительный анализ количественных переменных проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе опроса участникам обеих групп было предложено задание по составлению рассказа на заданную тему: «Расскажи о своем родном городе». Задание оценивалось по 4 критериям, каждый из которых оценивался в 0, 5, 10 или 15 баллов. Из совокупности оценок по каждому из критериев высчитывался общий балл за задание. Максимальный балл за рассказ на заданную тему равен 60.

Критерий смысловой адекватности и самостоятельности

В ходе анализа полученных результатов было установлено, что в большинстве случаев испытуемым группы 1 для формирования замысла требовалась помощь со стороны собеседника в виде наводящих вопросов («Какой это город? Что тебе в нем нравится? Может быть, какие-то любимые места есть?»). 7 подростков (25%) справились с заданием самостоятельно, однако их рассказы не могут считаться развернутыми

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и законченными ввиду множества пауз, поиска подходящих слов, бедности высказываний, незаконченности выражения мысли («Также у нас есть мост, железная дорога… станция железнодорожная… Вот, много у кого родители работают машинистами… Так… Также из интересного»). 3 рассказа (10,7%) были оценены в 15 баллов; 11 рассказов (39,3%) – в 10 баллов. Для формирования замысла этим ребятам потребовались 1–2 наводящих вопроса, рассказ соответствовал теме; в отдельных случаях собственный замысел был оформлен недостаточно развернуто и целостно. В 5 баллов были оценены 10 рассказов (35,7%): дети испытывали трудности смыслового программирования, нуждались в развернутой помощи (3–4 вопроса) для формирования замысла. В 0 баллов были оценены 4 рассказа (14,3%), у которых отсутствовали замысел и связность в изложении даже в условиях помощи (5–6 вопросов).

Все подростки группы 2 справились с заданием лучше (15 [10–15], p=0,00016). Большинство подростков группы 2 (17 человек) представили полностью самостоятельные, развернутые, в смысловом плане законченные повествования, которые были оценены в 15 баллов (65,4%). Рассказы 8 подростков (30,8%) соответствовали теме, но либо собственный замысел был оформлен недостаточно развернуто и целостно, либо им потребовалось от 1 до 2 наводящих вопросов для построения своего высказывания, которое было оценено в 10 баллов. Ответ одного подростка (3,8%) отличался фрагментарностью, незаконченностью мысли и был оценен в 5 баллов. Ответов, соответствующих 0 баллов, зафиксировано не было (0%).

Критерий возможности программирования текста

Подростки группы 1 столкнулись с трудностями программирования текста. В 13 случаях (46,4%) рассказ начинался с молчания или заполняющих паузу непродуктивных «ну…, аа…, хм…» В 5 случаях (17,9%) рассказ о своем городе начинался со слов «Я не знаю». После наводящих вопросов часто следовали односложные ответы, связующие звенья отсутствовали или наблюдалось однообразие в использовании межфразовых средств связи: лексические повторы, союзы «а», «и», местоименное наречие «там», часто опускались значимые части предложения («А школа далеко у тебя от дома?» – «Она вообще… пара шагов – и уже в школе»).

Стиль изложения можно охарактеризовать как предельно сжатый и лаконичный. 3 рассказа, которые были оценены в 15 баллов (10,7%), содержали логически выстроенные смысловые единицы, между которыми имелись связующие звенья. 11 рассказов (39,3%) были оценены в 10 баллов и отличались незначительными нарушениями последовательности изложения. Такое же число рассказов (39,3%) не содержали обобщающей сюжетной линии, отличались многочисленными повторами слов и грамматических конструкций и были оценены в 5 баллов («Начали строиться памятники, начали строиться хорошие красивые дома. <…> Также появились хорошие торговые центры»). 3 рассказа (10,7%) были оценены в 0 баллов. Такие высказывания не представляли собой самостоятельно построенные связные тексты, либо носили характер простого перечисления, либо состояли из речевых штампов, либо были лишены причинно-следственной связи («2 парка, и то такие маленькие… то есть там ничему хорошему не научиться»).

Среди подростков группы 2 в подавляющем большинстве встречались законченные по смыслу, последовательные рассказы (15 [10–15], p=0,00002). 18 рассказов (69,2%) были оценены в 15 баллов. В 8 рассказах (30,8%), оцененных в 10 баллов,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

отмечены недостаточная последовательность в изложении и отсутствие связующих элементов. Рассказов, оцененных в 10 и 5 баллов, зафиксировано не было (0%).

Критерий грамматического оформления

В группе 1 отмечалась бедность разнообразия и шаблонность грамматических структур. Предложения строились по аналогии с заданным вопросом («Где ты гуляешь обычно?» – «Я обычно гуляю везде…»); отмечались пропуски членов предложения («Получается, у нас есть аллея памяти, где герои Отечественной войны. <…> Вот… и… статуи»); высказывания представляли собой односложные ответы на вопросы («Москва – это что такое?» – «Город». – «Правильно. Какой это город?» – «Большой»), либо полноценные предложения вовсе отсутствовали, вместо них имела место серия номинаций («Ну… там есть "СитиМол"… Парк…»). Были отмечены аграмматизмы в виде нарушения порядка слов («Ну… находится он недалеко от магазина "Чайка" и рядом с больницей… детской»). Имели место ошибки в употреблении ряда грамматических конструкций: неправильное использование падежных форм («Я люблю гулять в Парке Вера Волошина») и словообразовательных моделей («позаходить в некоторых магазинах», «ездием к нашему Дворцу культуры», «четверогодки»); отсутствие логического согласования между частями предложения («Хм… там много достопримечательностей, и если в там... мое любимое занятие – это заниматься хоккеем»); неправильное использование грамматической категории предлогов с самокоррекцией («Недавно у него… в него… там… в городе построили ледовый дворец»); использование слов-паразитов («…начинает как бы исчезать из-за того, то, что молодежь считает то, что там неприятно жить»). В речи преобладали простые предложения, крайне редко употреблялись сложные конструкции, при этом было отмечено нарушение причинно-следственных связей, пропуски отдельных смысловых звеньев, длительные паузы в речи.

Таким образом, по критерию грамматического оформления лишь 3 текста (10,7%), созданные подростками группы 1, были оценены в 15 баллов. Подавляющее большинство текстов (20) были оценены в 10 баллов (71,4%). Данные рассказы были оформлены грамматически правильно, но с использованием стереотипных грамматических конструкций, или имелось нарушение порядка слов. В 5 баллов были оценены 5 текстов (17,9%), в которых наблюдались единичные аграмматизмы. Текстов, которые содержали бы множественные аграмматизмы, с оценкой в 0 баллов зафиксировано не было (0%).

Связная речь подростков группы 2 более последовательна, содержательна и выразительна, она отличается употреблением как простых распространенных, так и сложных предложений (10 [10–10], p=0,00067). Созданные подростками группы 2 тексты были оценены следующим образом: 15 баллов – 6 рассказов (23,1%), 10 баллов – 20 рассказов (76,9%), 5 баллов – 0 рассказов (0%), 0 баллов – 0 рассказов (0%).

Критерий лексического оформления

При составлении рассказа подростками группы 1 было отмечено неумение вычленять характерные детали предметов, выделять в них главные или наиболее яркие признаки, наблюдались трудности в подборе слов для обозначения этих признаков в связном, последовательном высказывании. Очевидна бедность словарного запаса прилагательных и замена слов на более частотные или нейтральные

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

в возможном синонимическом ряду (чаще – «большой», «хороший», «красивый»): «У нас город очень хороший в том плане, что здесь очень есть местности, в которых можно погулять». Кроме этого, отмечена бедность глагольной лексики, инертное повторение одного глагола: «Есть детская площадка. Есть разные магазинчики. Есть больница».

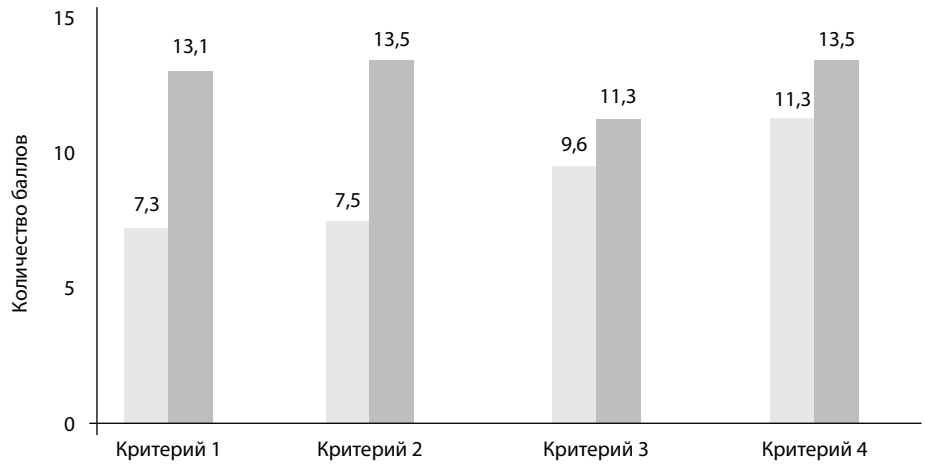
В рассказах зафиксировано неоправданно большое количество местоимений и наречий (чаще – «там», «вот»): «Ну… там… город очень красивый». Отмечено неуместное использование местоимения «то» при придаточном изъяснительном: «Пожары там часто из-за того, то что… ну… у нас появились люди, которые специально покупают детям там петарды». Отмечались семантически близкие вербальные замены: «Если вы захотите в Кузбасс… ой, в Кемерово, то обязательно приходите!», «Ну… наш город был поставлен на болоте». Встречались стилистические речевые ошибки: «Ничего такого шибко детского нету», «Че еще рассказать?»

Таким образом, анализ текстов, созданных подростками группы 1, с точки зрения лексического оформления показал следующее: 15 баллов – 9 текстов (32,1%), 10 баллов – 17 текстов (60,7%), 5 баллов – 2 текста (7,1%), 0 баллов – 0 текстов (0%).

В группе 2 анализ текстов с точки зрения лексического оформления показал следующее: 15 баллов – 18 текстов (69,2%), 10 баллов – 8 текстов (30,8%), 5 баллов – 0 текстов (0%), 0 баллов – 0 текстов (0%). В данных текстах присутствуют разнообразные качественные прилагательные, они отличаются нормальным темпом и ритмом, недлительными паузами (15 [10–15], p=0,00005).

Результаты обследования устной связной речи обеих групп отражены на рисунке.

Как видно из рисунка, подростки группы 2 (темно-серый столбец) лучше, чем подростки группы 1 (светло-серый столбец), справились с рассказом на заданную тему по всем 4 критериям. Высокие баллы были начислены за критерий возможности программирования текста и критерий лексического оформления (по 13,5 балла). Чуть меньше баллов получено по критерию смысловой адекватности и самостоятельности (13,1); еще меньше – по критерию грамматического оформления (11,3).



Распределение баллов по каждому из критериев в группах 1 (светло-серым цветом) и 2 (темно-серым цветом)
Distribution of points for each criterion in groups 1 (light grey) and 2 (dark grey)

Подростки группы 1 испытывали сложности по всем 4 критериям оценки рассказа. Самые низкие баллы были начислены по критериям смысловой адекватности и самостоятельности (7,3) и возможности программирования текста (7,5). Лучше ребята справились с грамматическим оформлением текста (9,6). За лексическое оформление в этой группе был поставлен самый высокий балл (11,3).

Кроме того, существуют дополнительные оценки, которые важны при качественном анализе результатов и определении функциональной слабости отделов мозга (передних или задних). Так, по показателю средней длины текста можно судить об уровне смыслового прогнозирования и грамматического структурирования. Средняя длина текста определяется путем суммарного подсчета всех слов в тексте, в том числе служебных, и свидетельствует о проблемах в передних отделах головного мозга.

Количественный анализ позволил сделать следующие выводы: средняя длина всех текстов в группе 1 составила 56 слов, в группе 2 – 68 слов. Несмотря на то что отдельные подростки группы 1 испытывали сложности при программировании высказывания и его грамматическом структурировании, в то время как условно здоровые подростки с подобными сложностями сталкивались гораздо реже, по исследуемому критерию группы статистически не отличались (68 [52,75–81,25], p=0,02593).

Отдельно разработчики методики предлагают подсчитывать индекс прономинализации (отношение доли местоимений в рассказе к доле существительных), который отражает богатство словаря подростков. Для вычисления этого показателя общее количество местоимений в тексте следует разделить на общее количество существительных. Высокий индекс прономинализации, как правило, наблюдается при ослаблении парадигматических связей языка, обусловленных работой задних отделов мозга.

В текстах, созданных подростками группы 1, индекс прономинализации оказался высоким (от 0,9 до 2,5) в 4 случаях (14,3%). В текстах, созданных подростками группы 2, индекс прономинализации несколько ниже, что свидетельствует о меньших сложностях, однако статистически группы не отличались (0,41 [0,32–0,45], p=0,31362).

Для качественного анализа также рассматривают среднюю длину синтагмы (отрезок речи между 2 паузами), которая вычисляется путем деления общего количества слов на количество синтагм. Количественный анализ показал, что средняя длина синтагмы в текстах, созданных подростками группы 1, составляет 4,25 слова; в текстах, созданных подростками группы 2, – 7 слов. Малая длина синтагм указывает на синтагматические трудности, т. е. на функциональную недостаточность передних отделов коры головного мозга.

Если имеют место вербальные замены, т. е. замены одного слова на другое, чаще семантически близкое (например, «маленькие люди» вместо «дети»), то говорят о проблемах задних отделов головного мозга. В текстах, созданных подростками группы 1, встречалось от 1 до 4 вербальных замен. В текстах, созданных подростками группы 2, вербальные замены также обнаруживались, хоть и фиксировались реже и в меньшем количестве (1–2) (0 [–5–0], p=0,16070).

Для определения показателя стереотипности грамматического оформления высказывания необходимо подсчитать количество стереотипно построенных синтаксических конструкций. Большое количество таких ошибок (6 и более) свидетельствует об инертности, трудностях грамматического структурирования, что можно расценивать как проявление проблем передних отделов коры головного мозга.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В текстах, созданных подростками группы 1, стереотипно построенные синтаксические конструкции зафиксированы в 21 тексте (75%), их количество варьируется от 1 до 9 (например, «у нас есть горсад <…> у нас есть аллея памяти <…> у нас еще есть просто аллея <…> У нас… так… сколько… 6 школ»).

В текстах, созданных подростками группы 2, стереотипно построенные синтаксические конструкции зафиксированы в меньшем количестве текстов – в 18 (69,2%), количество таких конструкций варьируется от 1 до 7 (–5 [–5–0], p=0,01054).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов настоящего исследования связной речи у подростков 13–15 лет с ВПС после оперативного вмешательства были отмечены нарушения внутреннего смыслового и внешнего плана продуцирования высказываний с помощью пробы на составление рассказа на заданную тему. Бóльшая часть ребят пользовалась вопросно-ответной формой. Зафиксировано неумение составлять связное высказывание, обнаружены частые нарушения последовательности, логики изложения, причинно-следственных связей и пр. Не прослеживалась тенденция к составлению развернутых высказываний, отличающихся богатством фантазии, сравнений, образности. Использование стереотипных синтаксических схем свидетельствует об инертности, трудностях грамматического структурирования. Лексическое оформление однообразно, часто встречаются повторы и вербальные замены, используется непродуктивная лексика, в отдельных случаях зафиксирован высокий индекс прономинализации. Показатели средней длины текста и средней длины синтагмы ниже, чем у условно здоровых сверстников. Отмечены недостатки звукопроизношения. Все перечисленное возможно на фоне общей смысловой дефицитарности. Однако, несмотря на имеющиеся отклонения, полученные результаты исследования показывают, что речевой статус подростков после коррекции ВПС не выявляет критического снижения в аспекте связанности речи.

G. Sommariva и соавт. изучили лингвистические профили группы детей школьного возраста, получавших хирургическое лечение по поводу ВПС. Их показатели были соотнесены с показателями 15 условно здоровых детей того же возраста и пола. В результате дети с ВПС набрали значительно более низкие баллы, чем условно здоровые сверстники, при выполнении лексических и грамматических заданий, а также заданий на определение эпизодического буфера рабочей памяти. Кроме того, установлено, что обе группы показали схожие результаты в заданиях, направленных на оценку их лексического репертуара и способности к фонологическому различению [19].

В нашем исследовании рассказы условно здоровых подростков 13–15 лет отличались бóльшим объемом, самостоятельностью, смысловой адекватностью, последовательностью, недлительными паузами, более быстрым темпом речи. Тексты были составлены грамматически правильно с употреблением разных типов предложений, разнообразных синтаксических структур и межфразовых средств связи. Словарный запас богат синонимами, лексические средства использовались адекватно, не было сложностей в применении моделей словообразования. Индекс прономинализации низкий. Однако в отдельных случаях возникали трудности с поиском подходящих слов, использовались вербальные замены и стереотипные синтаксические структуры.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полноценное обследование ребенка с ВПС должно включать не только применение стандартных лабораторных и инструментальных методов согласно клиническим рекомендациям, но и оценку когнитивного и речевого статуса. Выбранная в настоящем исследовании методика удобна для проведения диагностики и последующего построения индивидуальной коррекционной работы, а также для отслеживания динамики речевого развития. Полученные результаты помогут сформировать персонифицированную программу когнитивной реабилитации в раннем и отдаленном послеоперационном периоде для минимизации когнитивных нарушений после проведенного оперативного вмешательства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moons P., Bovijn L., Budts W., et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264–72. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343
2. Amedro P., Dorka R., Moniotte S., et al. Quality of life of children with congenital heart diseases: A multicenter controlled cross-sectional study. *Pediatr. Cardiol.* 2015;36(8):1588–601. https://doi.org/10.1007/s00246-015-1201-x
3. Opic P., Roos-Hesselink J.W., Cuypers J.A., et al. Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: A 30-to 43-year follow-up in a unique cohort. *Cardiol Young*. 2016;26(3):547–55. https://doi.org/10.1017/S1047951115000700
4. Efimenko O.V., Khaydarova L.R., Teshaboev U.M., et al. Effect of arterial hypoxia on the course of congenital heart defects in young children. *Ekonomika i sotsium*. 2021;(4–2):1101–6. https://elibrary.ru/krruza (in Russ.)
5. Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital heart diseases in children: Incidence, risk factors, mortality. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii – Current Pediatrics*. 2017;16(2):126–33. https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1713 https://elibrary.ru/yrgvrt (in Russ.)
6. Igisheva L.N., Anikeenko A.A., Shmulevich S.A., et al. To the health comprehensive assessment of children undergoing congenital heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4S):42–50. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50 https://elibrary.ru/vpxzdd (in Russ.)
7. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):65–72. https://doi.org/10.1111/pan.12548
8. Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and neurotoxicity: How much do we know? *Anesthesiol Clin*. 2016;34(3):439–51. https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.001
9. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(2):65–70. https://doi.org/10.1007/s11748-017-0870-1
10. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., et al. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction. *Perfusion*. 2018;33(7):538–45. https://doi.org/10.1177/0267659118766157
11. Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Komleva Y.K., et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Reviews in the Neuroscience*. 2017;28(4):397–415. https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0071, https://elibrary.ru/xndkxz
12. Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., et al. Inflammation and brain aging. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(1):17–25. https://doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1227, https://elibrary.ru/tkuysd (in Russ.)
13. Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lobov M.A. Neurological complications in children with congenital heart defects in the preoperative, intraoperative and postoperative periods. *Almanac of Clinical Medicine*. 2001;4:254–9. https://elibrary.ru/hzdbpd (in Russ.)
14. Navoloka Ju.S. Cohesion and coherence as main categories in hashtag text. *Filologicheskiy aspekt*. 2018;10:17–24. https://elibrary.ru/yoqikt (in Russ.)
15. Hemphill L., Uccelli P., Winner K., et al. Narrative discourse in young children with histories of early corrective heart surgery. *JSLHR*. 2002;45(2):318–31. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2002/025)
16. Ybytayeva A.K., Alshinbekova G.K. Ways to develop coherent speech in children with general speech underdevelopment. *Nauchnyy almanakh*. 2020;(4–2):162–6. https://elibrary.ru/dmwobr
17. Fourdain S., St-Denis A., Harvey J.A., et al. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *Eur J Paediatri Neurol*. 2019;23(3):491–9. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.002
18. Fotekova T.A., Akhutina T.V. (2002) *Diagnosis of speech disorders in schoolchildren using neuropsychological methods*. Moscow: ARKTI. (in Russ.)
19. Sommariva G., Zilli T., Crescentini C., et al. Toward a characterization of language development in children with congenital heart disease: A pilot study. *Child Neuropsychol*. 2020;26(1):1–14. https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1617261

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.003

Абубакирова А.В. ✉, Скачкова М.А., Рыбалкина М.Г., Карпова Е.Г.
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Современные методы ранней диагностики отклонений нутритивного статуса у детей и подростков

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Абубакирова А.В., Скачкова М.А.; сбор материала, обработка и написание текста – Абубакирова А.В.; научное редактирование – Скачкова М.А., Рыбалкина М.Г., Карпова Е.Г.

Для цитирования: Абубакирова А.В., Скачкова М.А., Рыбалкина М.Г., Карпова Е.Г. Современные методы ранней диагностики отклонений нутритивного статуса у детей и подростков. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):55–63. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.003

Подана: 10.11.2024
Принята: 04.03.2025
Контакты: metenastya@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценка результатов клинико-параклинического обследования, исследования генов-кандидатов ожирения и генеалогического анамнеза детей и подростков Оренбургского региона с избыточной массой тела для выявления ведущих факторов риска метаболических нарушений и разработки персонифицированной программы лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 130 детей и подростков Оренбургского региона. Выделены 2 группы сравнения: 100 детей с избытком массы (+1,0 до +2,0 SDS ИМТ) и 30 детей с нормальной массой (±1,0 SDS ИМТ, контрольная группа). Детям обеих групп проведено лабораторно-инструментальное обследование с использованием скрининговых компьютерных методик Центра здоровья детей и генетическое исследование генов-предикторов ожирения (ADRB2 C79G, ADRB3 C190T, FTO A23525T, LPL C1791G, PPARG2 C68777G).

Результаты. Установлено, что дети основной группы достоверно чаще имели отклонения в показателях липидного спектра и параметрах композиционного состава тела в виде увеличения показателей жировой массы тела и снижения активной клеточной массы. Выявлены достоверно значимые различия в частоте распределения аллелей для полиморфизма A23525T гена FTO и полиморфизма C68777G гена PPARG2 (FTO – X^2=10,02, p=0,001; PPARG2 – X^2=8,07, p=0,002) и генотипов (FTO – p=0,023; PPARG2 – p=0,005).

Заключение. На основании комплексного обследования были выделены генетические, физиологические и социально-экономические факторы риска развития метаболических нарушений у детей и подростков Оренбургского региона и разработан алгоритм персонифицированных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, центр здоровья, избыточная масса, биоимпедансометрия, гены-предикторы

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Abubakirova A. ✉, Skachkova M., Rybalkina M., Karpova E.
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Modern Methods of Early Diagnosis of Nutritional Status Abnormalities in Children and Adolescents

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: study concept and design – Abubakirova A., Skachkova M.; data analysis and text writing – Abubakirova A.; scientific editing – Skachkova M., Rybalkina M., Karpova E.

For citation: Abubakirova A., Skachkova M., Rybalkina M., Karpova E. Modern Methods of Early Diagnosis of Nutritional Status Abnormalities in Children and Adolescents. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):55–63. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.003

Submitted: 10.11.2024
Accepted: 04.03.2025
Contacts: metenastya@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the results of a clinical and paraclinical examination, a study of candidate genes for obesity and a genealogical history of overweight children and adolescents in the Orenburg region.
Materials and methods. The results of a survey of 130 children and adolescents in the Orenburg region are analyzed. 2 comparison groups were identified: 100 overweight children (+1.0 to +2.0 SDS BMI) and 30 children with normal weight (±1.0 SDS BMI, control group). Children of both groups underwent laboratory and instrumental examination of children using computer screening techniques of the Children's Health Center and genetic research of obesity predictor genes (ADRB2 C79G, ADRB3 C190T, FTO A23525T, LPL C1791G, PPARG2 C68777G).
Results. It was found that the children of the main group were significantly more likely to have deviations in the lipid spectrum and body composition parameters in the form of an increase in body fat mass and a decrease in active cell mass. There were significant differences in the frequency of allele distribution for the A23525T polymorphism of the FTO gene and the C68777G polymorphism of the PPARG2 gene (FTO – X^2=10.02, p=0.001; PPARG2 – X^2=8.07, p=0.002) and genotypes (FTO – p=0.023; PPARG2 – p=0.005).
Conclusion. Based on a comprehensive examination, genetic, physiological and socio-economic risk factors for the development of metabolic disorders in children and adolescents of the Orenburg region were identified and an algorithm for personalized diagnostic and therapeutic and preventive measures was developed.
Keywords: children, health center, overweight, bioimpedance, predictor genes

■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее время имеет место резкий рост распространенности отклонений нутритивного статуса, а именно: избыточной массы и ожирения тела во всем мире. По данным отечественных и зарубежных авторов, четверть населения экономически развитых стран имеет массу, на 15% превышающую норму [1]. Рост детского ожирения сопровождается увеличением факторов риска сердечно-сосудистых и

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

различных сопутствующих ожирению заболеваний [2, 3]. Кроме того, в многочисленных работах установлено, что избыточная масса тела в детском возрасте сохраняется у 75% лиц во взрослом возрасте [4, 5]. Отклонения нутритивного статуса у детей формируются под воздействием генетических (роль наследственной предрасположенности и генов-предикторов ожирения) и эпигенетических факторов, таких как несбалансированное питание, гиподинамия и стресс [6]. Эти данные демонстрируют острую необходимость выявления эффективных профилактических и лечебных мероприятий, действующих на уровне детей, их семьи, способствующих профилактике избыточного веса у лиц группы риска по формированию метаболических нарушений. Данная позиция является ключевой, поскольку при установленном диагнозе «ожирение» или «метаболический синдром» терапия у детей и подростков является длительной и не всегда эффективной, поэтому целевой популяцией для реализации профилактических мероприятий должны становиться дети с избыточной массой тела [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка результатов клинико-параклинического обследования, исследования генов-кандидатов ожирения и генеалогического анамнеза детей и подростков Оренбургского региона с избыточной массой тела для выявления ведущих факторов риска метаболических нарушений и разработки персонифицированной программы лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Центре здоровья детей г. Оренбурга (I этап), генетическое обследование проведено в генетической лаборатории бюро судебно-медицинской экспертизы ОрГМУ (II этап). Обследованы 130 учащихся Оренбургского региона 10–17 лет 1–2-й групп здоровья методом «случай – контроль»: 100 детей с избытком массы (+1,0 до +2,0 SDS ИМТ) и 30 детей с нормальной массой тела (±1,0 SDS ИМТ, контрольная группа). На I этапе проведены оценка данных образа жизни, генеалогического анамнеза и комплексное лабораторно-инструментальное обследование детей с использованием скрининговых компьютерных методик Центра здоровья детей. Оценка физического развития проводилась с помощью компьютерной программы Antropo 2009 (аппаратно-программный комплекс «Здоровье Экспресс», Россия), в основу которой заложен центильный метод оценки физического развития, который согласуется с оценкой физического развития методом сигмальных отклонений. Всем детям проводилась биоимпедансометрия по стандартной тетраполярной методике с использованием биоимпедансометра «Диамант-АИСТ». Оценка композиции тела проводилась на модели, представляющей жировой (абсолютный показатель в килограммах и процентное содержание жира в организме – %ЖМ), безжировой (тощая масса (ТМ) и активная клеточная масса (АКМ)) и жидкостный компоненты состава тела (общая жидкость (ОЖ) и внеклеточная жидкость (ВКЖ)). Результаты исследования липидного профиля (ОХС, ЛПВП, ЛНВП) оценивались на автоматическом биохимическом анализаторе (Mindray BS-480, Китай). Определение полиморфных аллелей генов-предикторов ожирения проводилось на основании анализа геномной ДНК, выделенной из буккального эпителия («Литех», Россия). С образцом выделенной ДНК параллельно проводилось 2 реакции амплификации –

с 2 парами аллель-специфичных праймеров. Для детекции амплифицированного фрагмента ДНК использовался интеркалирующий краситель SYBR Green, специфичный к двухцепочечной ДНК. Результаты анализа были представлены 3 типами заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2. Проверка распределения частот полиморфных генотипов и аллелей в выборках происходила с применением хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Изучение равновесия Харди – Вайнберга, а также построение моделей наследования генетических полиморфизмов осуществлялось с использованием онлайн-калькулятора Hardy – Weinberg equilibrium calculator. Различия величин в сравниваемых группах признавались статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$ [8]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica10 и PAST4.03.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На I этапе для оценки образа жизни обследуемых детей обеих групп родителям была предложена анкета, разработанная НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, на предмет выявления различных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (анкета для выявления факторов риска у младшего школьника, анкета для выявления факторов риска у подростка). Нами выяснялись особенности пищевого поведения детей и их родителей, наличие физической активности и вредных привычек, продолжительность «экранного» времени и социальная характеристика семей обследованных (табл. 1).

Анализируя данную таблицу, хочется отметить, что практически половина семей детей с избыточной массой (48%) были неполными против 7 семей (14,3%) в контрольной группе ($p=0,03$), с достоверно более низким уровнем образования родителей (для матерей $p=0,013$, для отцов $p=0,016$). Пищевое поведение и социальный портрет семей также значимо отличались. Дети основной группы достоверно реже придерживались принципов рационального питания, ложились позже своих сверстников из контрольной группы и проводили у экранов различных устройств более 2 часов. Матери основной группы чаще страдали пристрастием к курению, процент семей, в которой курят оба родителя, был достоверно выше у основной группы (25 против 13% в контрольной группе, $p=0,012$). В семьях детей основной группы отцы достоверно чаще злоупотребляли спиртными напитками ($p=0,002$). Статистически значимые отличия выявлены также по наличию регулярной физической активности у детей групп сравнения: только 12% детей основной группы имели регулярную физическую активность по сравнению с контрольной группой, где физическая активность присутствовала у 76% детей ($p=0,001$).

В ходе исследования нами была проведена оценка генеалогического анамнеза. Для этого мы изучили частоту заболеваний у родственников первой линии родства (мать, отец) и второй линии родства (дедушки, бабушки) в исследуемых группах. Анализ данных выявил существенное различие в частоте сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний среди родственников детей изучаемых групп. Избыточный вес, ожирение, АГ, СД 2-го типа достоверно чаще встречались у родственников детей основной группы ($p<0,05$).

При исследовании показателей липидного профиля у детей выявлены достоверные различия между исследуемыми группами. Из табл. 2 видно, что уровень ОХС у детей основной группы, как у мальчиков, так и у девочек, был достоверно выше, чем

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Характеристика семей детей основной и контрольной групп
Table 1
Characteristics of families of children of the main and control groups

Признак	Основная группа (n=100) Абс., %	Контрольная группа (n=30) Абс., %	p
Состав семьи			
Полная	52 (52)	24 (80)	0,03*
Неполная	48 (48)	6 (20)	
Уровень образования матери			
Среднее специальное образование	53 (53)	6 (20)	0,013*
Высшее образование	47 (47)	24 (80)	
Уровень образования отца			
Среднее специальное образование	68 (68)	9 (30)	0,016*
Высшее образование	32 (32)	21 (70)	
Курение родителей			
Оба родителя	25 (25)	4 (13,3)	0,012*
Только мать	9 (9)	2 (2)	0,01*
Только отец	39 (39)	10 (33)	
Злоупотребление алкоголем			
Оба родителя	0	0	
Мать	0	0	
Отец	17 (17)	1 (3,3)	0,002*
Наличие регулярной физической активности у ребенка	12 (12)	23 (76)	0,001*
Продолжительность «экранного» времени			
Менее 30 минут	0	0	
30–60 минут	7 (7)	10 (33,3)	0,006*
1–2 часа	34 (34)	14 (46,7)	
Более 2 часов	59 (59)	6 (20)	
Приверженность принципам рационального питания в семье	**43 (43)**	**25 (83,3)**	**0,015***
Время отхода ко сну			
21–22 часа	7 (7)	3 (10)	
22–23 часа	56 (56)	20 (66,7)	
После 23 часов	47 (47)	7 (23,3)	0,023*

у детей контрольной группы (p<0,001). Показатели ЛПНП и ЛПВП у детей основной группы были в пределах допустимых значений, тогда как дети контрольной группы имели оптимальные значения этих параметров.

ИМТ является антропометрическим критерием, который не является специфичным и не позволяет в достаточной степени дать объективную оценку нутритивному статусу. Он не отражает избыточное количество жировой ткани в организме, которая является основной причиной нарушения метаболизма при ожирении, таким образом, измерение ИМТ не всегда является рациональным инструментом для понимания риска развития метаболических нарушений [9]. Поэтому наряду с антропометрическими методиками в нашей работе мы использовали метод биоимпедансометрии,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Показатели липидного обмена детей исследуемых групп
Table 2
Indicators of lipid metabolism in children of the studied groups

Показатели липидного обмена	Основная группа M±m (n=100)		Контрольная группа M±m (n=30)		p
	М (n=52)	Д (n=48)	М (n=16)	Д (n=14)	
ОХС, ммоль/л	4,33±0,12	4,37±0,13	3,45±0,07	3,49±0,08	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,12±0,06	2,16±0,07	1,83±0,07	1,89±0,07	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,02	0,97±0,02	1,17±0,03	1,19±0,03	<0,001

Таблица 3
Значения показателей биоимпедансометрии у обследованных детей
Table 3
Values of bioimpedance parameters in the examined children

Показатели	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p
ЖМТ, кг	18,4 (14,6–24,1)	13,65 (10,2–20,5)	<0,001
Доля ЖМ, %	35,2 (27,1–37,7)	27,9 (23,7–32,1)	<0,001
АКМ, кг	20,4 (16,5–27,3)	21,35 (16,2–27,8)	0,054
Доля АКМ, %	50,5 (48,1–52,2)	58 (53,1–59,6)	<0,001
ОЖ	27,3 (24,1–36,3)	28,5 (21,8–33)	0,782
ВКЖ	12,2 (10,8–14,9)	12,6 (10,3–14,6)	0,317

Таблица 4
Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов в выборках
Table 4
Frequency of occurrence of polymorphic variants of genotypes in samples

Показатель	Частота аллелей, абс. (%)		X^2, p	Частота генотипов, абс. (%)			p
ADRB2 C79G rs1042714	G	C	1,03 p=0,416	GG	CG	CC	0,82
Основная группа	87 (87)	13 (13)		65 (65)	22 (22)	13 (13)	
Контрольная группа	23 (76,7)	7 (23,3)		18 (60)	9 (30)	3 (10)	
ADRB3 C190T rs4998	T	C	0,173 p=0,130	TT	CT	CC	0,342
Основная группа	89 (89)	11 (11)		68 (68)	21 (21)	11 (11)	
Контрольная группа	25 (83,3)	5 (16,7)		22 (73,3)	6 (20)	2 (6,7)	
LPL C1791G rs328	G	C	3,249 p=0,071	GG	CG	CC	0,205
Основная группа	92 (92)	8 (8)		94 (94)	4 (4)	2 (2)	
Контрольная группа	28 (93,3)	2 (6,7)					
FTO A23525T rs9939609	T	A	10,02 p=0,001	TT	TA	AA	0,023
Основная группа	26 (26)	74 (74)		15 (15)	45 (45)	30 (30)	
Контрольная группа	23 (76,7)	7 (23,3)		23 (76,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	
PPARG2 C68777G rs1801282	G	C	8,07 p=0,002	GG	CG	CC	0,005
Основная группа	30 (30)	70 (70)		26 (26)	42	32 (32)	
Контрольная группа	24 (80)	6 (20)		24 (80)	5 (16,7)	1 (3,3)	

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

так как показатели компонентного состава тела позволяют выявлять нарушения уже на доклиническом этапе.

Из табл. 3 видно, что в основной группе у детей достоверно чаще регистрируется увеличение показателей % ЖМТ ($p<0,001$), тогда как показатели % АКМ достоверно ниже, чем у обследованных из контрольной группы.

При проведении генетического типирования нами установлено, что дети из основной группы достоверно чаще являлись носителями генетических полиморфизмов – только 6-я часть (16,7%) детей основной группы не имела полиморфных вариантов генов в своем генотипе, в контрольной группе этот показатель был равен 66,7% ($p=0,03$).

Исследуя данные генетического анализа (табл. 4), мы установили отсутствие различий в частоте носительства аллелей и генотипов генов ADRB2, ADRB3, LPL. Только для полиморфизма A23525T гена FTO и полиморфизма C68777G гена PPARG2 были установлены достоверно значимые различия в частоте распределения аллелей (FTO – $X^2=10,02$, $p=0,001$; PPARG2 – $X^2=8,07$, $p=0,002$) и генотипов (FTO – $p=0,023$; PPARG2 – $p=0,005$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Результаты наших исследований показали значимые различия в социальных характеристиках, пищевом поведении, укладе жизни и уровне физической активности в исследуемых группах. Родственники детей с избыточным весом значительно чаще страдали хроническими заболеваниями ССС и обменными нарушениями по сравнению с контрольной группой. Практически все дети основной группы имели отклонения в показателях липидного спектра, что значительно повышает риск развития раннего атеросклероза. Полученные данные согласуются с рядом исследований, проведенных в последние годы, по изучению распространенности и мониторингу модифицируемых факторов риска развития избыточной массы [10–12].

Дети с избыточной массой тела достоверно чаще имели отклонения компонентного состава тела по сравнению с контрольной группой в виде увеличения показателей ЖМ и снижения АКМ; изменение данных показателей может являться ранним предвестником значимых метаболических нарушений в последующем.

Дети основной группы достоверно чаще являлись носителями генетических полиморфизмов, а анализ распределения генных вариантов показал различия в частоте встречаемости изоформ генов FTO и PPARG2 в исследуемых группах детей.

На основании проведенного комплексного обследования были выделены генетические, физиологические и социально-экономические факторы риска развития метаболических нарушений у детей и подростков Оренбургского региона и разработан алгоритм персонифицированных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Данный алгоритм устанавливает последовательность этапов диагностического поиска и соответствует принципу «5П», что позволяет считать его перспективным для раннего выявления метаболических нарушений в педиатрической практике [13].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

I. Первый этап – анамнез и оценка физического развития (все дети)

1. Антропометрия	Дети с нормальной массой тела
	Дети с избыточной массой тела
2. Оценка физической активности	Регулярная ФА
	Отсутствие ФА
3. Оценка питания	Рациональное питание
	Переедание
4. Отягощенность генеалогического анамнеза (СД 2-го типа, ГБ, ожирение, ССЗ)	Не отягощен
	Отягощен
5. Стресс и превышение нормативов «экранного» времени	Нет
	Есть

II. Второй этап – биоимпедансометрия и лабораторное обследование (все дети)

1. Биоимпедансометрия	Показатели в норме
	Повышение ЖМТ, % ЖМ
2. Липидный профиль (ОХС, ЛПНП, ЛПВП)	Оптимальные значения
	Пороговые значения

III. Третий этап – молекулярно-генетическое тестирование (дети с избытком веса, имеющие один или несколько факторов риска)

Носительство генетических полиморфизмов FTO, PPARG2	Отсутствие полиморфных аллелей
	Полиморфизм A23525T гена FTO, C68777G гена PPARG2

IV. Четвертый этап – формирование групп направленного риска с разработкой персонифицированных рекомендаций по профилактике метаболических нарушений

- Динамическое наблюдение на педиатрическом участке с контролем ИМТ и его стандартного отклонения (SDS) у детей (всем детям)
- Динамический контроль за показателями биоимпедансометрии (дети с избытком веса)
- Проведение липидного скрининга натощак при диагностике избытка массы тела (более 1,0 SDS ИМТ)
- Ограничение времени, проводимого перед экранами различных девайсов (телефон, планшет, телевизор) (все дети)
- Формирование правильных пищевых предпочтений у ребенка (цельнозерновые каши, овощи и фрукты с низким содержанием сахаров) (все дети)
- Поощрение правильного пищевого поведения (наличие завтрака, семейных приемов пищи) (все дети)
- Ограничение потребления жиров (не более 25–30% от суточной калорийности рациона, насыщенных жиров не более 8–10% от суточной калорийности) (дети с избытком веса)
- Ограничение сладких напитков и фруктового сока у детей (до 10 лет – не более 120 мл/сут, старше 10 лет – не более 180 мл/сут) (все дети)
- Ежедневная физическая активность у детей до 5 лет, поощрение активных игр, а у детей от 5 до 17 лет ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности не менее 60 минут (все дети)
- Информирование семьи ребенка о высоком риске развития обменных нарушений, разъяснение ведущей роли семьи в их профилактике (при сочетании избыточного веса, факторов риска и носительства генетических полиморфизмов)
- Индивидуальная диетическая коррекция (при сочетании избыточного веса, факторов риска и носительства генетических полиморфизмов)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Y. Obesity in children: new concepts and directions of prevention. Literature review. *Issues of modern pediatrics*. 2017;16(5):399–405. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804. (in Russian)
2. Tremmel M., Gerdtham U.-G., Nilsson P.M., et al. Economic burden of obesity: a systematic literature review. *Int J Environ ResPublic Health*. 2017;14:435. doi: 10.3390/ijerph14040435
3. Ruiz L.D., Zuelch M.L., Dimitratos S.M., et al. Adolescent obesity: diet quality, psychosocial health, and cardiometabolic risk factors. *Nutrients*. 2020;12(1):43. doi: 10.3390/nu12010043
4. Dadaeva V.A., Alexandrov A.A., Drapkina O.M. Prevention of obesity in children and adolescents. *Preventive medicine*. 2020;23(1):142–147. doi: 10.17116/profmed202023011142. (in Russian)
5. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876–1885. doi: 10.1056/NEJMoa1010112
6. Kamalova A.A. Modern approaches to the prevention of obesity in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61:6:43–48. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48. (in Russian)
7. Woo S., Park K.H. Motivating children and adolescents in obesity treatment. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2020;29(4):260–9. doi: 10.7570/ JOMES20026
8. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statistical methods in medicine*. M.: Practical medicine; 2021. 136 p. (in Russian)
9. Samoilova Yu.G., Kudlay D.A., Podobenova D.V., et al. Bioimpedance measurement as a method of diagnosing visceral obesity in pediatric practice. *Molecular medicine*. 2019. doi: 10.29296/24999490-2019-06-05. (in Russian)
10. Ana Carolina Proença da Fonseca , Mauricio Arcos-Burgos , Gilberto Paz-Filho. *Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies*. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026
11. Podobenova D.V., Samoilova Yu.G., Kobyakova O.S. and others. Optimization of the algorithm for the prevention and early diagnosis of metabolic syndrome and its predictors. *Ural Medical Journal*. 2019;11(179). doi: 10.25694/URMJ.2019.12.11. (in Russian)
12. Mack I., Reiband N., Etges C., et al. The kids obesity prevention program: cluster randomized controlled trial to evaluate a serious game for the prevention and treatment of childhood obesity. *J. Med. Internet Res*. 2020;22(4):e15725. doi: 10.2196/15725
13. Osmanov E.M., Manyakov R.R., Osmanov R.E., Zhabina U.V., Konyaev D.A., Agafonova Y.V., Peshkova A.A. 4 "P" medicine as a basis of new system of public health. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2017;22(6):1680–1685. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1680-1685. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.004

Брюханова О.А.[1], Бахитова Р.Х.[2], Максименко З.В.[2], Шангареева Р.Х.[1], Султанов Б.Р.[2], Ильина А.А.[1, 2], Лакман И.А.[2] ✉
[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
[2] Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

Оценка заболеваемости и факторов риска неблагоприятных исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: общее руководство, концепция и дизайн исследования – Лакман И.А., Брюханова О.А., Шангареева Р.Х., Бахитова Р.Х.; сбор и обработка материала – Брюханова О.А., Максименко З.В., Ильина А.А.; анализ и интерпретация данных – Султанов Б.Р., Лакман И.А., Максименко З.В.
Этическое заявление: протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Для цитирования: Брюханова О.А., Бахитова Р.Х., Максименко З.В., Шангареева Р.Х., Султанов Б.Р., Ильина А.А., Лакман И.А. Оценка заболеваемости и факторов риска неблагоприятных исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):64–75. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.004

Подана: 16.05.2024
Принята: 20.09.2024
Контакты: lackmania@mail.ru

Резюме

Введение. Дети, родившиеся на сроке беременности 32 недели и менее, имеют самую высокую частоту осложнений недоношенности, обусловленную материнскими факторами и связанную с незрелостью всех органов и систем у этих новорожденных.
Цель. Оценка заболеваемости и факторов риска ближайших неблагоприятных исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными.
Материалы и методы. Анализировались данные историй болезни 323 детей, родившихся на сроке гестации от 23 до 32 полных недель и находившихся на лечении в ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17 г. Уфы» и ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр МЗ РБ» в 2015–2020 гг. В зависимости от массы тела ребенка при рождении были сформированы 3 группы: I – дети с массой 500–749 г (n=35), II – дети с массой 750–999 г (n=91), III – дети с массой 1000–1499 г (n=197). Физическое развитие всех детей при рождении оценивалось согласно центильным кривым параметров развития девочек и мальчиков в зависимости от гестационного возраста. Различия в группах оценивали согласно тестам Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни и χ^2. Для выявления предикторов риска осложнений недоношенности использовали дисперсионный анализ (критерий Брауна – Форсайта) и коэффициенты ассоциации.
Результаты. Анализ материнских факторов у детей, родившихся глубоко недоношенными, не выявил различий в возрасте и паритете матерей в группах. На первом месяце жизни в I группе умерли 15 (42,9%) детей, во II группе – 8 (8,8%) детей, в III группе – 8 (4,1%) детей. Основными причинами смерти явились неонатальный сепсис и внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 3-й степени. Угроза прерывания беременности была фактором высокого риска развития неонатального сепсиса

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

(p<0,05). Фетоплацентарная недостаточность и, как следствие, внутриутробная гипоксия ассоциировались с развитием неонатального сепсиса (p<0,001). Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни стала фактором высокого риска тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденного (сепсиса (p<0,05), энтероколита (p<0,1), тяжелых поражений ЦНС в виде ВЖК 3-й степени (p<0,05)).
Заключение. На основе проведенного исследования установлено, что риск тяжелых осложнений у детей с массой тела 750–999 г приближается к таковому у детей с массой тела 1000–1499 г. Дети с массой тела 500–749 г имеют более высокие риски неблагоприятных исходов в кратко- и долгосрочной перспективе.
Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, материнские факторы, респираторный дистресс-синдром, неонатальная пневмония, энтероколит, неонатальный сепсис

Bryukhanova O.[1], Bakhitova R.[2], Maksimenko Z.[2], Shangareeva R.[1], Sultanov B.[2], Ilina A.[1, 2], Lakman I.[2] ✉
[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
[2] Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Assessment of Morbidity and Risk Factors for Adverse Outcomes of Children Born Very Preterm

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: general management, study concept and design – Lakman I., Bryukhanova O., Shangareeva R., Bakhitova R.; collecting and processing material – Bryukhanova O., Maksimenko Z., Ilina A.; analyzing and interpreting data – Sultanov B., Lakman I., Maksimenko Z.
Ethics statement: the study protocol was approved by the local ethics committee of the Bashkir State Medical University.

For citation: Bryukhanova O., Bakhitova R., Maksimenko Z., Shangareeva R., Sultanov B., Ilina A., Lakman I. Assessment of Morbidity and Risk Factors for Adverse Outcomes of Children Born Very Preterm. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):64–75. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.004

Submitted: 16.05.2024
Accepted: 20.09.2024
Contacts: lackmania@mail.ru

Abstract

Introduction. Children born at 32 weeks of gestation or less have the highest incidence of complications of prematurity, caused by maternal factors and associated with the immaturity of all organs and systems of these newborns.
Purpose. To assess morbidity and risk factors for immediate adverse outcomes of very premature infants.
Materials and methods. The basis of the study was the case histories data of 323 children born at a gestation period of 23 to 32 complete weeks and who were treated at the State Budgetary Children's Clinical Hospital No.17 and Republican Clinical Hospital (Ufa, Bashkortostan Republic) in 2015–2020. Depending on the body weight of the infant at birth, 3 groups were formed: I – children weighing 500–749 grams (n=35), II – children weighing 750–999 grams (n=91), III – children weighing 1000–1499 grams g (n=197)). The physical development of all children at birth was assessed according to centile curves of

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

development parameters for girls and boys depending on gestational age. Differences in groups were confirmed by the results of the Kruskal – Wallis, Mann – Whitney and Chi-square tests. To identify the predictors of the risk of complications of prematurity variance analysis (Brown – Forsyth test) and association coefficients were used.
Results. Analysis of maternal factors for very premature infants did not reveal differences in age and parity of mothers. During the first month of life in group I 15 (42.9%), in group II 8 (8.8%), in group III 8 (4.1%) newborns died. The main causes of death were neonatal sepsis and stage 3 IVH. The threat of pregnancy termination was a high-risk factor for the development of neonatal sepsis ($p<0.05$). Fetoplacental insufficiency and, as a result, intrauterine hypoxia, were associated with the development of neonatal sepsis ($p<0.001$). A low Apgar score at first minute of life was a high-risk factor for severe infectious and inflammatory diseases of a newborn (sepsis ($p<0.05$), enterocolitis ($p<0.1$), severe central nervous system lesions in the form of 3rd stage of intraventricular hemorrhage ($p<0.05$).
Conclusion. Based on the study, it was found that the risk of severe complications in children weighing 750–999 grams approaches those in children weighing 1000–1499 grams. Children weighing 500–749 grams have a higher risk of adverse outcomes in the short and long term.
Keywords: very premature infants, maternal factors, respiratory distress syndrome, neonatal pneumonia, enterocolitis, neonatal sepsis

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, частота преждевременных родов в Российской Федерации в 2022 г. составила 6,2%, в Республике Башкортостан – 6,3%. Значительным успехом неонатологии стало снижение заболеваемости и смертности глубоко недоношенных детей [1]. Однако эти младенцы имеют самую высокую частоту осложнений, ассоциирующихся со смертностью: респираторный дистресс-синдром (РДС), внутрижелудочковое кровоизлияние, некротизирующий энтероколит, ранний или поздний сепсис [2–4].

Согласно анализу на основе проспективного реестра США 2013–2018 гг. [5], наблюдается тенденция к увеличению выживаемости глубоко недоношенных детей. Выявлено, что выживаемость детей 22–28 недель гестации составила 78,3%, что больше по сравнению с 76,0% в 2008–2012 гг. Выживаемость до выписки составила 10,9% для живорожденных младенцев на 22-й неделе и 94,0% на 28-й неделе. Выживаемость среди младенцев, получавших интенсивное лечение, составила 30,0% на 22-й неделе и 55,8% на 23-й неделе [6]. При этом частота тяжелых осложнений и смертей повышается по мере уменьшения срока беременности [4]. Согласно приказу Минздрава России № 318 от 04.12.1992, существует следующая классификация недоношенных детей: дети с низкой массой тела (НМТ) (1500–2500 г), с очень низкой массой тела (ОНМТ) (1000–1500 г) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (менее 1000 г). Однако анализ, проведенный авторами настоящего исследования, показал, что группу детей с ЭНМТ можно разделить на 2 подгруппы – 500–749 г и 750–999 г, так как риск тяжелых осложнений у детей с массой тела 750–999 г приближается к таковому у детей с массой тела 1000–1499 г и отличается от группы детей с экстремально низкими параметрами массы. Соответственно, требуется проведение исследования

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

по оценке достоверности различий частоты неблагоприятных исходов у детей с массой тела 500–749 г и 750–999 г. Актуальность такого анализа обусловлена также необходимостью изменения тарифной политики, связанной с лечением и выхаживанием глубоко недоношенных детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка заболеваемости и факторов риска ближайших неблагоприятных исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ данных историй болезни 323 детей, родившихся на сроке гестации от 23 до 32 полных недель и находившихся на лечении в ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17 г. Уфы» и ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр МЗ РБ» в 2015–2020 гг. 244 ребенка находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 г. Уфы, 99 детей – в ОРИТН и ОПННД ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Дети, инфицированные SARS-CoV-2, в исследование не включались.

Исследование было двуцентровое, сплошное, нерандомизированное, ретроспективное. В зависимости от массы тела ребенка при рождении были сформированы 3 группы: I – дети с массой 500–749 г (n=35), II – дети с массой 750–999 г (n=91), III – дети с массой 1000–1499 г (n=197). Физическое развитие всех детей при рождении оценивалось согласно центильным кривым параметров развития девочек и мальчиков в зависимости от гестационного возраста (Fenton T.R., 2013) [8].

Различия в сформированных группах по ряду признаков (вес, гестационный возраст, материнские факторы и факторы родоразрешения) были подтверждены результатами тестов Краскела – Уоллиса (для всех групп одновременно), попарными тестами Манна – Уитни и χ^2, в том числе с поправкой Йейтса. Считали, что различия значимы, если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при $p<0,05$. Для определения влияния категориальных переменных на варианты исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными, использовали однофакторный дисперсионный анализ: для проверки нулевой гипотезы об однородности дисперсии во всех сформированных группах в условиях влияния фактора использовали непараметрический критерий Брауна – Форсайта. Для оценки связи между бинарными переменными (наличие/отсутствие признака) использовали коэффициенты ассоциации (k_a). Статистический анализ проводился в R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ материнских факторов у детей, родившихся глубоко недоношенными (табл. 1), показал, что для всех исследуемых групп младенцев медианный возраст матерей составлял 29 и немногим более лет, при этом достоверных отличий, согласно тесту Краскела – Уоллиса, выявлено не было. В III группе от экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) родилось 17,7% детей, что достоверно больше, чем в I группе (табл. 2). Около половины всех матерей имели инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, что значительно ухудшило исход. Фетоплацентарная

недостаточность встречалась чаще у матерей детей I и II групп по сравнению с III. Что касается угрозы прерывания беременности, то она практически одинаково наблюдалась у матерей младенцев всех 3 групп, но при этом стационарное лечение по этому поводу значимо чаще потребовалось для матерей I группы. Рубец на матке встречался также одинаково часто у женщин в 3 группах: примерно у каждой 7-й женщины. Различий в частоте истмико-цервикальной недостаточности в группах не наблюдалось (табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты родоразрешения и проводимой глубоко недоношенным детям терапии. Как видно, различий в частоте рождений глубоко недоношенных мальчиков и девочек не наблюдается. Различия в сроке гестации и весе при рождении обусловлены как принципом деления на группы, так и связью гестационного возраста с весом. Оценки по Апгар на 1-й и 5-й минутах во всех 3 группах значимо различались. Традиционная ИВЛ одинаково часто проводилась детям из I и II групп и реже детям III группы, при этом различий в длительности ее проведения не наблюдалось. Высокочастотная ИВЛ проводилась чаще всего детям из I группы, в III группе она применялась лишь в одном случае. Неинвазивная ИВЛ, напротив, чаще проводилась младенцам II и III групп, но при этом младенцам I группы проводили ее значимо дольше. В ОРИТН находились все младенцы I и II групп и лишь 80% младенцев III группы, при этом медианный срок их пребывания был самым коротким – всего 9 суток. В ОПННД находилось более 90% младенцев III группы и лишь 37% младенцев I группы, что обусловлено в том числе и их дожитием до возможности перевода в соответствующее отделение. Более четверти всех детей I и II групп получали терапию дексаметазоном в связи с высоким риском формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), что было значимо чаще по сравнению с младенцами III группы (5%), при этом количество введенных доз препарата для сформированных групп младенцев значимо не различалось. Гемотрансфузия чаще проводилась детям II группы (64%). На первом месяце жизни в I группе умерли 15 (42,8%) детей (все 100% детей с ГВ 23 нед., 77,8% детей с ГВ 24 нед., 37,5% детей с ГВ 25 нед. и 25,0% с ГВ 26 нед.), во II группе на первом месяце жизни умерли 8 (8,8%) детей, в III группе – 8 (4,1%) детей.

Анализ заболеваемости детей, родившихся глубоко недоношенными, на первом месяце жизни показал, что в подавляющем большинстве случаев у младенцев всех исследуемых групп диагностировался респираторный дистресс-синдром (табл. 4). Тяжелая асфиксия значимо чаще встречалась в I группе младенцев, тогда как умеренная асфиксия, напротив, – во II группе. Неонатальная пневмония развилась у большинства детей всех обследуемых групп, достоверных различий в частоте

Таблица 1
Материнские факторы у детей, родившихся глубоко недоношенными, Me (Q_1–Q_3)
Table 1
Maternal factors of very prematurely born infants, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	I группа (500–749 г) (n=35)	II группа (750–999 г) (n=91)	III группа (1000–1499 г) (n=197)	p-уровень
Беременность, количество	3 (1,5–4,5)	3 (1,25–5)	3,25 (2–4,5)	0,212
Выкидыши и аборты, количество	1,25 (0–2,5)	1,5 (0–3)	1,5 (0–2,5)	0,301
Возраст матери, лет	29 (25–33)	30 (26–34,5)	30 (26–35,5)	0,352

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Материнские факторы у детей, родившихся глубоко недоношенными, абсолютные и относительные (%) частоты встречаемости
Table 2
Maternal factors of very prematurely born infants, absolute and relative (%) frequency of occurrence

Показатель	I группа (500–749 г) (n=35)	II группа (750–999 г) (n=91)	III группа (1000–1499 г) (n=197)	p-уровень межгрупповых различий
ЭКО	2 (7,0%)	10 (10,9%)	35 (17,6%)	$p_{1,2}$=0,367; $p_{2,3}$=0,141; $p_{3,1}$=0,073
Многоплодная беременность (двойня)	0	2 (2,2%)	5 (2,6%)	$p_{1,2}$=0,930; $p_{2,3}$=0,830; $p_{3,1}$=0,749
Инфекционно-воспалительные заболевания матери	17 (48,5%)	43 (47,3%)	103 (52,3%)	$p_{1,2}$=0,895; $p_{2,3}$=0,428; $p_{3,1}$=0,686
Сахарный диабет	1 (2,6%)	3 (2,7%)	5 (2,5%)	$p_{1,2}$=0,908; $p_{2,3}$=0,342; $p_{3,1}$=0,583
Ожирение	4 (11,4%)	10 (11,0%)	9 (4,6%)	$p_{1,2}$=0,944; $p_{2,3}$=0,042*; $p_{3,1}$=0,104
Фетоплацентарная недостаточность	20 (57,1%)	45 (49,4%)	58 (29,4%)	$p_{1,2}$=0,440; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$=0,002**
Истмико-цервикальная недостаточность: в том числе швы на шейке матки	4 (11,4%) 2 (5,7%)	11 (12,1%) 6 (6,6%)	20 (10,2%) 7 (3,6%)	$p_{1,2}$=0,919; $p_{2,3}$=0,623; $p_{3,1}$=0,820 $p_{1,2}$=0,857#; $p_{2,3}$=0,248; $p_{3,1}$=0,893#
Преэклампсия умеренная	4 (11,4%)	7 (7,7%)	21 (10,7%)	$p_{1,2}$=0,506; $p_{2,3}$=0,430; $p_{3,1}$=0,893
Преэклампсия тяжелая	6 (17,1%)	9 (9,9%)	18 (9,1%)	$p_{1,2}$=0,261; $p_{2,3}$=0,839; $p_{3,1}$=0,152
Отслойка плаценты	8 (22,9%)	14 (15,4%)	34 (17,3%)	$p_{1,2}$=0,323; $p_{2,3}$=0,692; $p_{3,1}$=0,429
Кесарево сечение	15 (42,9%)	48 (52,7%)	115 (58,3%)	$p_{1,2}$=0,320; $p_{2,3}$=0,371; $p_{3,1}$=0,089
Угроза прерывания беременности: в том числе стационарное лечение	28 (80%) 13 (37,1%)	58 (63,7%) 18 (19,8%)	130 (66%) 36 (18,8%)	$p_{1,2}$=0,079; $p_{2,3}$=0,709; $p_{3,1}$=0,102 p_1=0,043*; p_2=0,761; p_3=0,012
Антенатальная профилактика РДС: в том числе полная	31 (88,6%) 28 (80,0%)	78 (85,7%) 72 (79,1%)	161 (81,7%) 142 (72,1%)	$p_{1,2}$=0,675; $p_{2,3}$=0,403; $p_{3,1}$=0,324 $p_{1,2}$=0,914; $p_{2,3}$=0,204; $p_{3,1}$=0,330
Рубец на матке	5 (14,3%)	13 (14,3%)	25 (12,7%)	$p_{1,2}$=0,989; $p_{2,3}$=0,710; $p_{3,4}$=0,796
Наличие гипоксии	27 (77,1%)	64 (70,3%)	124 (63%)	$p_{1,2}$=0,445 $p_{2,3}$=0,368; $p_{3,1}$=0,159

Примечания: $p_{1,2}$, $p_{2,3}$, $p_{3,1}$ – p-уровни различий между показателями I и II групп, II и III групп, III и I групп соответственно.
*, **, *** различия значимы при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно.

неонатальной пневмонии у детей I, II и III групп не выявлено. Неонатальный сепсис чаще развивался у детей I группы в сравнении со II и III группами детей и у детей II группы в сравнении с III группой детей. Энтероколит достоверно чаще встречается у детей I группы по сравнению со II и III группами младенцев, в свою очередь значимо чаще наблюдается у детей II группы по сравнению с III. ВЖК 3-й степени, в том

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Результаты родоразрешения и проводимой терапии глубоко недоношенным детям: качественные признаки – абсолютная частота и относительная (%), количественные признаки – медиана и межквартильный размах (Me (Q_1 – Q_3))
Table 3
Results of delivery and therapy of very premature infants: qualitative indicators – absolute and relative (%) frequency, quantitative indicators – median and interquartile range (Me (Q_1 – Q_3))

Показатель	I группа (500–749 г) (n=35)	II группа (750–999 г) (n=91)	III группа (1000–1499 г) (n=197)	p-уровень межгрупповых различий
Мужской пол младенца	18 (51,4%)	53 (58,2%)	105 (53,3%)	$p_{1,2}$=0,490; $p_{2,3}$=0,434; $p_{3,1}$=0,839
Смерть на первом месяце жизни	15 (42,9%)	8 (8,8%)	8 (4,1%)	$p_{1,2}$<0,001***; $p_{2,3}$=0,104; $p_{3,1}$<0,001***
Вес при рождении, г	650 (597–700)	930 (870–980)	1340 (1200–1449)	$p_{1,2}$<0,001***; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Срок гестации, нед.	25 (24–26)	27 (27–28)	30 (29–32)	$p_{1,2}$<0,001***; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Оценка по Апгар на 1-й минуте жизни, балл	3 (1–3)	3 (3–4)	4 (3–5)	$p_{1,2}$=0,003**; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Оценка по Апгар на 5-й минуте жизни, балл	5 (3,5–5)	5 (4,25–6)	6 (5–7)	$p_{1,2}$=0,005**; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Традиционная ИВЛ: частота, абс. (%) длительность (сут.)	30 (85,7) 9 (2,5–21,5)	79 (86,8) 8 (3–24)	105 (53,3) 7 (3–14)	$p_{1,2}$=0,872; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001*** $p_{1,2}$=0,232; $p_{2,3}$=0,246; $p_{3,1}$=0,763
Высокочастотная ИВЛ: частота, абс. (%) длительность (сут.)	8 (22,9%) 4 (1–6,0)	7 (3,7%) 3 (21–7,5)	1 (0,5%) 24	$p_{1,2}$=0,013*; $p_{2,3}$=0,003**; $p_{3,1}$<0,001***,# $p_{1,2}$=0,769
Неинвазивная ИВЛ: частота, абс. (%) длительность (сут.)	13 (37,1) 12 (8–16)	61 (67) 9 (4–14)	102 (51,8) 4 (2–8)	$p_{1,2}$=0,003**; $p_{2,3}$=0,016*; $p_{3,1}$=0,111 $p_{1,2}$=0,178; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Пребывание в ОРИТН: частота, абс. (%) длительность (сут.)	35 (100) 25 (4,5–51)	91 (100) 18 (6–36)	160 (81,2) 9 (4–7,5)	$p_{1,2}$=1,0; $p_{2,3}$<0,001***,#; $p_{3,1}$=0,011*,# $p_{1,2}$=0,512; $p_{2,3}$=0,212; $p_{3,1}$=0,008
Пребывание в ОПН: частота, абс. (%) длительность (сут.)	13 (37,1) 38 (28,5–63)	69 (75,8) 42 (35–60)	179 (90,9) 35 (27–41)	$p_{1,2}$<0,001***; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001*** $p_{1,2}$=0,713; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$=0,314
Введение дексаметазона: частота, абс. (%) количество доз	11 (31,4) 14 (9,5–16)	23 (25,3) 10 (7–11)	10 (5,1) 10 (9–10)	$p_{1,2}$=0,486; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001*** $p_{1,2}$=0,059; $p_{2,3}$=0,735; $p_{3,1}$=0,153
Гемотрансфузия: частота, абс. (%) количество доз	17 (48,6) 2,5 (1,3–3,8)	58 (63,7) 2 (1– 3)	54 (27,4) 2 (1–3)	$p_{1,2}$=0,121; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$=0,013* $p_{1,2}$=0,031*; $p_{2,3}$=0,229; $p_{3,1}$<0,001***

Примечания: $p_{1,2}$, $p_{2,3}$, $p_{3,1}$ – p-уровни различий между показателями I и II групп, II и III групп, III и I групп соответственно; *, **, *** различия значимы при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно; # тест выполнялся с поправкой Йейтса.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Заболеваемость детей, родившихся глубоко недоношенными, на первом месяце жизни, абсолютная и относительная частота (%)
Table 4
Morbidity of very prematurely born infants during the first month of life, absolute and relative frequencies (%)

Показатель	I группа (500–749 г) (n=35)	II группа (750–999 г) (n=91)	III группа (1000–1499 г) (n=197)	p-уровень межгрупповых различий
Асфиксия тяжелая при рождении	26 (74,2%)	53 (58,2%)	79 (40,1%)	$p_{1,2}$=0,096; $p_{2,3}$=0,005**; $p_{3,1}$<0,001***
Асфиксия умеренная при рождении	7 (20%)	35 (38,4%)	79 (40,1%)	$p_{1,2}$=0,049*; $p_{2,3}$=0,643; $p_{3,1}$=0,017*
РДС	35 (100%)	91 (100%)	185 (93,9%)	$p_{1,2}$=1,0; $p_{2,3}$=0,037$^{*,\#}$; $p_{3,1}$=0,278$^{\#}$
Неонатальная пневмония	23 (65,7%)	68 (74,7%)	142 (72,1%)	$p_{1,2}$=0,312; $p_{2,3}$=0,639; $p_{3,1}$=0,444
Неонатальный сепсис	12 (34,3%)	14 (15,4%)	6 (3,0%)	$p_{1,2}$=0,019*; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
Энтероколит	25 (71,4%)	36 (39,6%)	38 (19,3%)	$p_{1,2}$=0,002**; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001***
ВЖК 3-й степени	15 (42,9%)	8 (8,8%)	6 (3,0%)	$p_{1,2}$=0,002**; $p_{2,3}$=0,018*; $p_{3,1}$<0,001***
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (2,9%)	4 (4,4%)	2 (1,0%)	$p_{1,2}$=0,619$^{\#}$; $p_{2,3}$=0,577$^{\#}$; $p_{3,1}$=0,695$^{\#}$
Анемия тяжелая	35 (100%)	80 (87,9%)	129 (65,5%)	$p_{1,2}$=0,072$^{\#}$; $p_{2,3}$<0,001***; $p_{3,1}$<0,001$^{***,\#}$
Задержка внутриутробного развития	4 (11,4%)	10 (11,0%)	16 (8,1%)	$p_{1,2}$=0,944; $p_{2,3}$=0,430; $p_{3,1}$=0,521

Примечания: $p_{1,2}$, $p_{2,3}$, $p_{3,1}$ – p-уровни различий между показателями I и II групп, II и III групп, III и I групп соответственно; *, **, *** различия значимы при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно; $^{\#}$ тест выполнялся с поправкой Йейтса.

числе с прорывом, значимо чаще наблюдалось у недоношенных из I группы. Задержка внутриутробного развития одинаково часто встречается у детей всех 3 групп – в пределах 8–11%. Перивентрикулярная лейкомаляция одинаково редко встречалась во всех 3 группах. Тяжелая анемия наблюдалась у всех пациентов I группы и большинства детей во II и III группах, причем группы значимо различались по ее частоте. Число диагнозов у детей I группы составляет 6,3 на одного ребенка, II группы – 5,2, III группы – 4,5.

В результате проведенного дисперсионного анализа на основе критерия Брауна – Форсайта выявлены основные факторы риска неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей, приведены расчетные значения F-статистики со степенями свободы и соответствующий p-уровень (табл. 5). Так, угроза прерывания беременности была достоверным фактором высокого риска развития неонатального сепсиса, тяжелых поражений ЦНС, ретинопатии недоношенных. Истмико-цервикальная недостаточность значимо ассоциировалась с энтероколитом недоношенных. Проведенный нами дисперсионный анализ показал, что антенатальная профилактика РДС при уровне p<0,05 значимо повышает риск сепсиса и ретинопатии. Тяжесть гипоксии значимо влияла на возникновение сепсиса, энтероколита, гипоксически-геморрагических поражений ЦНС, ретинопатии. Согласно критерию Брауна – Форсайта было получено, что низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни становится

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 5
Зависимость исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными, от материнских факторов и факторов родоразрешения по результатам дисперсионного анализа
Table 5
Dependence on maternal factors and delivery factors of outcomes of very prematurely born infants according to the results of variance analysis

Показатель	Сепсис	Энтероколит	ВЖК 3-й ст.	ГИП ЦНС тяжелой ст.	БЛД	Ретинопатия
Срок гестации	$F_{3,9}$=2,38 p>0,1	$F_{3,9}$=0,01 p>0,1	$F_{3,9}$=0,06 p>0,1	$F_{3,9}$=0,03 p>0,1	$F_{3,9}$=2,78 p=0,096	$F_{3,9}$=0,61 p>0,1
Вес при рождении	$F_{3,10}$=1,25 p>0,1	$F_{3,10}$=3,15 p=0,077	$F_{3,10}$=0,98 p>0,1	$F_{3,10}$=0,38 p>0,1	$F_{3,10}$=0,93 p>0,1	$F_{3,10}$=3,36 p=0,068
Угроза прерывания беременности	$F_{3,3}$=12,78** p=0,002	$F_{3,3}$=0,29 p>0,1	$F_{3,3}$=3,41 p>0,1	$F_{3,3}$=5,56 p=0,062	$F_{3,3}$=1,21 p>0,1	$F_{3,3}$=28,07*** p<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	$F_{3,3}$=2,05 p>0,1	$F_{3,3}$=6,49* p=0,039	$F_{3,3}$=0,84 p>0,1	$F_{3,3}$=1,13 p>0,1	$F_{3,3}$=2,12 p>0,1	$F_{3,3}$=1,57 p>0,1
Антенатальная профилактика РДС	$F_{3,3}$=9,33* p=0,049	$F_{3,3}$=1,39 p>0,1	$F_{3,3}$=3,22 p>0,1	$F_{3,3}$=3,1 p>0,1	$F_{3,3}$=0,94 p>0,1	$F_{3,3}$=9,83* p=0,046
Тяжесть гипоксии	$F_{3,4}$=23,35*** p<0,001	$F_{3,4}$=11,79* p=0,019	$F_{3,4}$=28,94*** p<0,001	$F_{3,4}$=11,30* p= 0,023	$F_{3,4}$=2,53 p>0,1	$F_{3,4}$=54,07*** p<0,001
Оценка по Апгар на 1-й минуте жизни	$F_{3,10}$=5,27* p=0,022	$F_{3,10}$=3,37 p=0,067	$F_{3,10}$=2,81 p=0,094	$F_{3,10}$=6,24* p=0,013	$F_{3,10}$=0,92 p>0,1	$F_{3,10}$=1,25 p>0,1
Оценка по Апгар на 5-й минуте жизни	$F_{3,10}$=2,72 p=0,100	$F_{3,10}$=2,44 p>0,1	$F_{3,10}$=1,43 p>0,1	$F_{3,10}$=4,44* p =0,036	$F_{3,10}$=1,52 p>0,1	$F_{3,10}$=0,81 p>0,1

Примечание: *, **, *** значимое влияние при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно.

фактором высокого риска тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний и гипоксически-геморрагических поражений ЦНС.

Проведенный статистический анализ показал, что наличие рубца на матке ассоциировано с возникновением БЛД и ретинопатии, но только при уровне значимости p<0,1, что требует проведения дополнительных исследований на других выборках для обоснования достоверности вывода (табл. 6). Фетоплацентарная недостаточность и, как следствие, внутриутробная гипоксия ассоциировались с задержкой

Таблица 6
Зависимость исходов у детей, родившихся глубоко недоношенными, от материнских факторов и фактора родоразрешения по результатам расчета коэффициентов ассоциации
Table 6
Dependence on maternal factors and the delivery factor of outcomes of very prematurely born infants according to the results of association coefficients calculation

Показатель	Сепсис	Энтероколит	ВЖК 3-й ст.	ГИП ЦНС тяжелой ст.	БЛД	Ретинопатия
Рубец на матке	k_a=0,074 p>0,1	k_a=0,115 p>0,1	k_a=0,029 p>0,1	k_a=0,220 p>0,1	k_a=0,343 p=0,071	k_a=0,348 p=0,069
Фетоплацентарная недостаточность	k_a=0,672*** p<0,001	k_a=0,093 p>0,1	k_a=0,354 p=0,067	k_a=0,457* p=0,020	k_a=0,170 p>0,1	k_a=0,560** p=0,003
Отслойка плаценты	k_a=0,032 p>0,1	k_a=0,239 p>0,1	k_a=0,300 p=0,1	k_a=0,154 p>0,1	k_a=0,285 p>0,1	k_a=0,201 p>0,1

Примечание: *, **, *** коэффициент ассоциации статистически значимо отличается от нуля при p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

роста плода, неонатальным сепсисом, тяжелыми поражениями ЦНС в виде ВЖК 3-й степени, ретинопатией недоношенных. Преждевременная отслойка плаценты на рассматриваемые в исследовании исходы влияния не оказала.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы (например, систематического обзора Николаевой А.С. с соавт., 2022 г.), значимыми факторами, влияющими на преждевременные роды, являются фетоплацентарная, истмико-цервикальная недостаточность и отслойка плаценты [9]. Наши исследования показали, что частота фетоплацентарной недостаточности у матерей I и II групп достоверно отличалась от III группы. Проведенные исследования не выявили влияния способа родоразрешения на исход у глубоко недоношенных новорожденных, что согласуется с данными Дудиной А.Ю. и соавт. (2018 г.) [10]. Исследование AlQurashi M.A. демонстрирует, что кесарево сечение связано с более высокой выживаемостью младенцев с массой тела менее 800 г при рождении и гестационным возрастом менее 26 недель [11]. У младенцев с гестационным возрастом более 26 недель и массой тела при рождении более 1000 г не было различий в выживаемости между 2 группами [11]. По данным Zahedi-Spung L.D. с соавт., операция кесарева сечения, выполняемая по стандартным акушерским показаниям в случаях очень недоношенных новорожденных, связана со снижением риска смерти в родильном зале или в течение 24 часов после родов [12].

Существуют исследования (Berntsen S. с соавт., 2019 г.), показывающие, что современные вспомогательные репродуктивные технологии, такие как ЭКО-перенос свежих эмбрионов, влияют на исход в виде преждевременных родов [13]. В нашем исследовании было показано, что значимо при $p<0,1$ при использовании ЭКО чаще рождались дети с ОНМТ, но не с ЭНМТ.

Проведенный дисперсионный анализ показал, что наличие рубца на матке явилось фактором высокого риска развития БЛД и ретинопатии. Это согласуется с обсервационным исследованием 200 женщин с наличием рубца на матке после кесарева сечения (Боровков В.А. с соавт., 2019 г.) по выявлению факторов риска неблагоприятного перинатального исхода. Авторами показано, что у женщин с рубцом на матке значимо чаще выявляется задержка роста плода по результатам УЗИ ($p<0,001$), гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод» ($p=0,046$), а также наблюдается умеренная преэклампсия ($p=0,029$) [14]. Фетоплацентарная недостаточность и, как следствие, внутриутробная гипоксия ассоциировались с задержкой роста плода, развитием энтероколита, неонатального сепсиса, тяжелых поражений ЦНС в виде выраженной ишемии и ВЖК 3-й степени, ретинопатии недоношенных. Ряд авторов отмечают, что состояние глубоко недоношенных детей отягощено прямыми последствиями декомпенсированной плацентарной недостаточности и хронической гипоксии, являющихся значимыми факторами развития тяжелых осложнений [2]. Получены противоречивые результаты относительно влияния антенатальной профилактики РДС на риск развития сепсиса и ретинопатии. Однако в систематическом обзоре [7], несмотря на то что утверждается эффективность антенатального применения кортикостероидов, также говорится о возникновении повышенного риска «подозрения» на материнскую инфекцию или воспаление (отношение рисков 1,49, 95% доверительный интервал от 1,32 до 1,68). В другом систематическом обзоре также сделан вывод, что на сегодня недостаточно собрано информации,

позволяющей гарантировать, что кортикостероиды не представляют повышенного риска причинения вреда матери [15]. Наши исследования показали, что пролонгирование беременности в случае выраженной угрозы ее прерывания для проведения кортикостероидной профилактики РДС чревато неблагоприятными последствиями для ребенка в плане развития инфекционных осложнений на фоне развивающейся инфекции у матери и пролонгированной возможной гипоксии плода. Соответственно, возможно, эти данные смогут быть обоснованием для пересмотра тактики, показаний, динамики наблюдения при проведении антенатальной профилактики кортикостероидами.

Нами был получен результат, что низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни явилась фактором высокого риска тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденного. Это согласуется со многими ранее проведенными исследованиями. Так, Gutbir Y. с соавт. (2020 г.) в долгосрочном анализе 223 335 детей показали, что частота госпитализаций по причине инфекции среди детей с низкой 5-минутной оценкой по шкале Апгар среди новорожденных значимо выше, чем среди детей с нормальной оценкой (≥7 баллов) (p=0,06) [16]. В другом, более позднем обсервационном исследовании 2022 г., проведенном Kordasz M. с соавт., было показано, что низкие оценки по шкале Апгар (особенно 1′ и 5′) коррелируют с тяжелым течением некротического энтероколита у недоношенных [17].

Результаты исследования показали, что существуют значимые различия в исходах у глубоко недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Но разделение группы детей с ЭНМТ на подгруппы новорожденных с весом больше/меньше 750 г позволило выявить существенные различия и в их исходах. Так, неонатальный сепсис, ВЖК 3-й степени и тяжелая анемия значимо чаще встречались у детей с весом до 750 г, чем у детей с весом до 1000 г, 34,3%/15,4%, 42,9%/8,8% и 100%/87,9% соответственно. Похожие результаты были получены Stoll B.J. с соавт. еще в 2010 г. [18]. Исследователями было показано, что младенцы с самым малым гестационным возрастом (22–25 недель) были подвержены наибольшему риску заболеваемости. По данным проведенного исследования [18], у 93% таких детей был респираторный дистресс-синдром, у 46% – открытый артериальный проток, у 16% – тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние, у 11% – некротизирующий энтероколит и у 36% – сепсис с поздним началом. В работе Lianou L. с соавт. (2022 г.) на выборке почти такого же объема (n=444), как в проводимом нами исследовании, показаны различия в исходах у детей с ЭНМТ и с ОНМТ [19]: РДС (p<0,001), БЛД (p<0,001), ВЖК (p<0,001), перивентрикулярная лейкомаляция (p<0,001), некротизирующий энтероколит (p<0,001), сепсис с ранним началом (p<0,001) и сепсис с поздним началом (p=0,001). Работа Morniroli D. (2023 г.) подтвердила, что у детей с ЭНМТ самая высокая вероятность РДС, церебрального паралича и аномалий развития [20]. Но в нашем исследовании достоверно обосновано, что настолько значимые различия в неблагоприятных исходах наблюдаются в большей степени за счет младенцев, рожденных с весом менее 750 г и с гестационным возрастом менее 26 недель. В работе Li Y. с соавт. (2023 г.) с помощью логистической регрессии было показано, что гестационный возраст (p=0,0004) является значимым предиктором возникновения нарушений развития нервной системы у глубоко недоношенных детей [21].

ВЖК у недоношенных новорожденных является одним из наиболее серьезных осложнений с долгосрочными последствиями. Возникновение ВЖК служит одной из основных причин заболеваемости и смертности глубоко недоношенных

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

новорожденных [22]. Сафиной А.И. и Волянюк Е.В. (2020 г.) показано, что ВЖК 3–4-й степени является предиктором отставания психомоторного развития в детском возрасте у глубоко недоношенных детей [23]. По данным нашего исследования, ВЖК 3-й степени наиболее часто встречалось в I группе детей и значимо отличалось во II и III группах (42,9%, 8,8% и 3,0% соответственно).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования свидетельствуют, что риск тяжелых осложнений у детей с массой тела 750–999 г приближается к таковому у детей с массой тела 1000–1499 г. Дети с массой тела 500–749 г имеют более высокие риски неблагоприятных исходов в кратко- и долгосрочной перспективе. Риск инвалидизирующих заболеваний в этой группе детей значительно выше, чем в группе детей с массой тела 750–999 г.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park JH, Chang YS, Sung S, et al. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PLoS One*. 2017; 12(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0170220
2. Radzinsky VE, Kostin IN, Olenev AS, et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. *Akusherstvo i ginekologiya Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2018;S3:55–64. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13909 (in Russian)
3. Shcherbatyuk ES, Khmilevskaya SA, Zryachkin NI. Issues on health status and rehabilitation of young children born with extremely low and very low weight (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2017;13(2):245–251. (in Russian)
4. Jobe AH. Unanticipated Deaths in Randomized Controlled Trials of Very Premature Infants. *J Pediatr*. 2019;215:252–256. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.06.069
5. Veloso FCS, Kassar LML, Oliveira MJC, et al. Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(5):519–530. DOI: 10.1016/j.jped.2018.12.014
6. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248–263. DOI: 10.1001/jama.2021.23580
7. Rohwer AC, Oladapo OT, Hofmeyr GJ. Strategies for optimising antenatal corticosteroid administration for women with anticipated preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5). DOI: 10.1002/14651858.CD013633
8. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013 Apr;13:59. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59
9. Nikolaeva AS, Tanysheva GA, Ryspaeva ZhA, et al. A modern view on the etiopathogenesis of preterm birth. Review. *Science & Healthcare*. 2022;24(1):167–177. DOI: 10.34689/SH.2022.24.1.019
10. Dudina AYu, Tskhai VB, Svirskaya SV, et al. The analysis of the index of early neonatal mortality in a regional obstetrics institution of the third level. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018;4(75):63–69. (in Russian)
11. AlQurashi MA. Impact of mode of delivery on the survival rate of very low birth weight infants: a single-center experience. *Cureus*. 2020;12(5):e11918. DOI: 10.7759/cureus.11918
12. Zahedi-Spung LD, Raghuraman N, Macones GA, et al. Neonatal morbidity and mortality by mode of delivery in very preterm neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(1):114.e1-114.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.07.013
13. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Human Reproduction Update*. 2019;25(2):137–158. DOI: 10.1093/humupd/dmz001
14. Borovkov VA, Cherkasova TM, Pachkovskaya OYu, et al. Assessment of perinatal risk in pregnant women with a uterine scar. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2019;2(14):50–55. DOI: 10.31684/2541-8475.2019.2(14).50-55 (in Russian)
15. Sotiriadis A, McGoldrick E, Makrydimas G, et al. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcome. *Cochrane Database Systematic Review.* 2021;12(12):CD006614. DOI: 10.1002/14651858.CD006614.pub4
16. Gutbir Y, Wainstock T, Sheiner E, et al. Low Apgar score in term newborns and long-term infectious morbidity: a population-based cohort study with up to 18 years of follow-up. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(6):959–971. DOI: 10.1007/s00431-020-03593-9
17. Kordasz M, Racine M, Szavay P, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181(3):933–939. DOI: 10.1007/s00431-021-04266-x
18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
19. Lianou L, Petropoulou C, Lipsou N, et al. Difference in Mortality and Morbidity Between Extremely and Very Low Birth Weight Neonates. *Neonatal Netw*. 2022;41(5):257–262. DOI: 10.1891/NN-2021-0015
20. Morniroli D, Tiraferri V, Maiocco G, et al. Beyond survival: the lasting effects of premature birth. *Front Pediatr*. 2023;11. DOI: 10.3389/fped.2023.1213243
21. Li Y, Zhang Z, Mo Y, et al. A prediction model for short-term neurodevelopmental impairment in preterm infants with gestational age less than 32 weeks. *Front Neurosci*. 2023;17. DOI: 10.3389/fnins.2023.1166800
22. Locke A, Kanekar S. Imaging of Premature Infants. *Clin Perinatol*. 2022;49(3):641–655. DOI: 10.1016/j.clp.2022.06.001
23. Safina A.I., Volyanyuk E.V. Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020;65(5):227–231. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231 (in Russian)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.005
УДК 616.62-007.46-053.2

Аверин В.И.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Тактика неонатолога и педиатра при экстрофии мочевого пузыря

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Аверин В.И. Тактика неонатолога и педиатра при экстрофии мочевого пузыря. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):76–81. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.005

Подана: 07.11.2024
Принята: 03.03.2025
Контакты: averinvi@mail.ru

Резюме

Введение. Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) – редкий порок развития, по данным разных авторов, встречается 1 раз на 30–50 тыс. новорожденных, у мальчиков в 2–6 раз чаще, чем у девочек. В Республике Беларусь ЭМП встречается с частотой 1 : 40 000 новорожденных, то есть в год у нас рождается 2–3 детей с ЭМП. Это наиболее тяжелый порок развития нижних мочевыводящих путей, при котором отсутствует передняя стенка мочевого пузыря, передняя брюшная стенка в его проекции и который всегда сопровождается эписпадией и расхождением лонных костей.
Цель. Ознакомить врачей-неонатологов и педиатров с ЭМП, тактикой ведения пациентов в родильном доме, транспортировкой в хирургический стационар и ведением таких пациентов после выписки из стационара.
Материалы и методы. В Республиканском научно-практическом центре (РНПЦ) детской хирургии с 1989 г. по ноябрь 2024 г. находилось на лечении 68 новорожденных с ЭМП. Из них мальчиков – 42, девочек – 26. Распределение между мальчиками и девочками составляет от 1,6 : 1.
Результаты. Пренатально диагноз ЭМП выставлен лишь у 15%, в остальных случаях клиническая картина порока настолько характерна, что диагноз ставится при рождении. Основная концепция нашей клиники в лечении ЭМП у детей – это разделение пассажа мочи и кала, ликвидация инконтиненции, восстановление самостоятельного управляемого мочеиспускания и достижение хороших косметических результатов. О рождении ребенка с ЭМП врач родильного дома должен в первые 2–3 часа после родов сообщить в РНПЦ детской хирургии, куда ребенок доставляется в 1–2-е сутки жизни. Лечение ЭМП только хирургическое. Обследование занимало меньше суток, после чего ребенка брали на реконструктивно-пластическую операцию – первичную пластику МП со свободным оттоком мочи. Показатель выживаемости составляет 100%. В послеоперационном периоде дети наблюдаются детским хирургом, урологом и педиатром с периодическим контролем функции мочевыводящих путей.
Заключение. Учитывая невысокие показатели пренатальной диагностики (15%) ЭМП, немаловажным фактором, определяющим успех лечения, является единый тактический подход к ведению пациента на различных этапах оказания ему

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

медицинской помощи, начиная с роддома и заканчивая диспансерным наблюдением оперированных детей.
Ключевые слова: дети, экстрофия мочевого пузыря, неонатолог, педиатр, тактика

Averin V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Tactics of a Neonatologist and Pediatrician in Case of Bladder Exstrophy

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Averin V. Tactics of a Neonatologist and Pediatrician in Case of Bladder Exstrophy. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):76–81. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.005

Submitted: 07.11.2024
Accepted: 03.03.2025
Contacts: averinvi@mail.ru

Abstract

Introduction. Bladder exstrophy (BE) is a rare developmental defect, according to different authors, it occurs once in 30–50 thousand newborns, in boys 2–6 times more often than in girls. In the Republic of Belarus, BE occurs with a frequency of 1:40,000 newborns, that is, 2–3 children with BE are born per year. This is the most severe developmental defect of the lower urinary tract, in which the anterior wall of the bladder, the anterior abdominal wall in its projection are absent, and is always accompanied by epispadias and divergence of the pubic bones.

Purpose. To familiarize neonatologists and pediatricians with BE, the tactics of patient management in the maternity hospital, transportation to a surgical hospital and the management of such patients after discharge from the hospital.

Materials and methods. From 1989 to November 2024, 68 newborns with UPE were treated at the Republican Scientific and Practical Center (RSPC) of Pediatric Surgery. Of these, 42 were boys and 26 were girls. The distribution between boys and girls was 1,6:1.

Results. Prenatally, UPE was diagnosed in only 15% of cases, in other cases, the clinical picture of the defect is so characteristic that the diagnosis is made at birth. The main concept of our clinic in the treatment of UPE in children is the separation of the passage of urine and feces, the elimination of incontinence, the restoration of independent controlled urination and the achievement of good cosmetic results. The doctor of the maternity hospital must inform the RSPC of Pediatric Surgery about the birth of a child with UPE within the first 2–3 hours after birth, where the child is delivered on the 1–2nd day of life. Treatment of UPE is only surgical. The examination took less than a day, after which the child was taken for reconstructive plastic surgery – primary plastic surgery of the bladder with free urine outflow. The survival rate is 100%. In the postoperative period, children are observed by a pediatric surgeon, urologist and pediatrician with periodic monitoring of the urinary tract function.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Conclusion. Considering the low rates of prenatal diagnostics (15%) of EMP, an important factor determining the success of treatment is a unified tactical approach to patient management at various stages of medical care, starting from the maternity hospital and ending with dispensary observation of operated children.
Keywords: children, bladder exstrophy, neonatologist, pediatrician, tactics

■ ВВЕДЕНИЕ

Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) – редкий порок развития, по данным разных авторов, встречается 1 раз на 30–50 тыс. новорожденных, у мальчиков в 2–6 раз чаще, чем у девочек [1, 2]. В Республике Беларусь ЭМП встречается с частотой 1 : 40 000 новорожденных, то есть в год у нас рождается 2–3 детей с ЭМП [3]. Это наиболее тяжелый порок развития нижних мочевыводящих путей, при котором отсутствует передняя стенка МП, передняя брюшная стенка в его проекции и который всегда сопровождается эписпадией [1, 2]. Зарубежные авторы чаще всего описывают этот порок как «комплекс экстрофия-эписпадия» [4]. Слизистая МП выпячивается через дефект передней брюшной стенки. В нижних отделах площадки открытого МП находятся устья мочеточников, через которые постоянно вытекает моча. Пролабирующая слизистая ярко-красного цвета, часто покрыта псевдопапилломатозными разрастаниями, легко травмируется и кровоточит. Раздражению пузыря способствует соприкосновение его слизистой с салфетками, памперсами или одеждой. Размеры экстрофированной площадки колеблются от 3 до 10 см в диаметре [5].

Также при ЭМП всегда имеется расхождение лонных костей. Ввиду отсутствия лонного сочленения и диастаза лобковых костей происходит веерообразное расхождение мышц тазового дна, при этом анальное отверстие смещено кпереди и имеет форму овала, ориентированного в поперечном направлении, так как m.m. levator ani и transv. perinei profundus не охватывают анус, а растягивают его. Отчасти это является причиной недостаточности анального сфинктера, проявляющейся после операций недержанием мочи и кала, если мочеточники пересажены в сигмовидную кишку [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ознакомить врачей-неонатологов и педиатров с ЭМП, тактикой ведения пациентов в родильном доме, транспортировкой в хирургический стационар и ведением таких пациентов после выписки из стационара.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РНПЦ детской хирургии с 1989 г. по ноябрь 2024 г. находилось на лечении 68 новорожденных с ЭМП. Из них мальчиков – 42, девочек – 26. Распределение между мальчиками и девочками составляет от 1,6 : 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пренатально диагноз ЭМП выставлен лишь у 15%, в остальных случаях клиническая картина порока настолько характерна, что диагноз ставится сразу после рождения. Все дети с этим пороком, родившиеся в Беларуси, лечатся в РНПЦ детской

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

хирургии. Основная концепция нашей клиники в лечении ЭМП у детей – это разделение пассажа мочи и кала, ликвидация инконтиненции, восстановление самостоятельного управляемого мочеиспускания и достижение хороших косметических результатов.

О рождении ребенка с ЭМП врач родильного дома должен в первые 2–3 часа после родов сообщить в РНПЦ детской хирургии, куда ребенок доставляется в 1–2-е сутки жизни.

Главной проблемой предоперационной подготовки является профилактика воспаления слизистой мочевого пузыря (МП). Развитию воспаления и кровоточивости во многом способствует раздражение салфетками, даже если они пропитаны антисептическим раствором или бактерицидной мазью. Наилучшим способом предотвращения воспаления стенки МП, по нашему мнению, является исключение контакта слизистой оболочки открытого органа с бельем (салфетками, пеленками, подгузниками и памперсами) с помощью стерильной (прокипяченной) целлофановой пленки, накрывающей экстрофированный МП. При этом слизистую оболочку необходимо обрабатывать теплым (37 °С) физиологическим раствором из шприца каждые 3–4 часа. Мы рекомендуем делать это сразу же после рождения ребенка (рис. 1).

При отсутствии пороков желудочно-кишечного тракта новорожденного можно начинать кормить, как здорового ребенка. Никаких дополнительных мероприятий в родильном доме не требуется. Лечение ЭМП только хирургическое. Поэтому у мамы надо взять согласие на операцию и она обязательно должна увидеть ребенка, чтобы оценить всю серьезность порока и последующих хирургических вмешательств.

Транспортировка осуществляется специальной машиной, оборудованной кувезом с оптимальными условиями нахождения и динамического мониторирования пациента.

С целью проведения предоперационной подготовки новорожденные из роддома сразу же поступали в отделение интенсивной терапии РНПЦ детской хирургии. Их помещали в кувез, где поддерживались оптимальная температура, влажность и напряжение кислорода. Чтобы снизить риск раневой инфекции, продолжали антибактериальную терапию, начатую в роддоме (цефалоспорины III поколения). Перед операцией выполняли общий и биохимический анализы крови, определяли

Рис. 1. Новорожденный с ЭМП. Слизистая мочевого пузыря укрыта стерильной пленкой
Fig. 1. Newborn with bladder exstrophy. The bladder mucosa is covered with a sterile film

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Рис. 2. Девочка, ЭМП, возраст 2 дня
Fig. 2. Girl, bladder exstrophy, 2 days old

Рис. 3. Тот же ребенок перед выпиской
Fig. 3. The same child before discharge

кислотно-основное состояние. Для исключения сопутствующих пороков выполняли скрининговую ультразвуковую томографию сердца, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и обзорную рентгенографию брюшной полости и костей таза. Обследование занимало меньше суток, после чего ребенка брали на реконструктивно-пластическую операцию – первичную пластику МП со свободным оттоком мочи. Выписывали детей из клиники обычно к концу 3-й недели (рис. 2, 3).

Показатель выживаемости в настоящее время составляет 100%.

В послеоперационном периоде дети наблюдаются детским хирургом, урологом и педиатром с периодическим контролем функции мочевыводящих путей. При удовлетворительном состоянии ребенка общий анализ мочи выполняется 1 раз в 3 месяца. Ультразвуковая томография почек и биохимический анализ крови с определением мочевины и креатинина – 1 раз в 6 месяцев. Также эти пациенты 1 раз в году обследуются в РНПЦ детской хирургии, где помимо вышеперечисленного у них изучаются показатели кислотно-основного состояния и электролитов крови, экскреторной урографии, посева мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, по показаниям – микционная цистография.

Всем этим детям по месту жительства под контролем педиатра должна проводиться также противорецидивная антимикробная терапия инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Существует множество различных вариантов противорецидивной терапии, однако мы используем схему, выработанную многолетним практическим опытом Республиканского центра детской нефрологии и гемодиализа на базе 2-й детской клинической больницы г. Минска, который доказал эффективность использования антимикробных средств в субингибирующих дозах (порядка 20% от терапевтической). Антибактериальные средства, назначаемые в низких дозах, имеют следующие преимущества:

- в низких концентрациях сохраняют способность нарушать адгезию бактерий;
- не влияют на микрофлору кишечника;
- назначаются 1 раз в сутки, вечером;
- поддерживают ночью постоянную концентрацию в МП;
- хорошо переносятся пациентами;
- достоверно уменьшают частоту рецидивов инфекции.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Чаще всего в педиатрической практике с целью антимикробной профилактики ИМВП используется нитрофурантоин (фурадонин) и ко-тримоксазол. Недостатком нитрофурантоина является развитие таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, особенно у детей раннего возраста.

Налидиксовая кислота противопоказана детям в возрасте до двух лет из-за высокого риска развития внутричерепной гипертензии и метаболического ацидоза. Нельзя сочетать с нитрофуранами, так как они антагонисты.

Цефаклор чаще используется для противорецидивной терапии у новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками мочевыводящих путей.

Офлоксацин зарезервирован для пациентов с тяжелыми обструктивными уропатиями, у которых высевается полирезистентная флора, чувствительная только к этому препарату.

При ИМВП амоксициллин и ампициллин как стартовая эмпирическая терапия в настоящее время не применяются, так как разрушаются β-лактамазами грамотрицательных бактерий.

Препаратами выбора для проведения терапии являются «защищенные» пенициллины: амоксициллина клавуланат (аугментин). Цефалоспорины II–III поколения: цефуроксим (кетоцеф). Цефотаксим (клафоран). Цефтриаксон. Аминогликозиды (нетромицин).

При пиелонефрите в активной фазе антибиотики вводят парентерально в течение 3–7 дней. В период стихания применяют эти же препараты per os в течение 7–11 дней. Общий курс антибактериальной терапии проводится не менее 14 дней. После чего повторяют анализы крови и мочи. Если сохраняются изменения в анализах, то целесообразно продолжить антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

При бессимптомной бактериурии антибактериальное лечение показано только при обнаружении штаммов, провоцирующих нефролитиаз (протей, клебсиелла).

ЭМП не является противопоказанием к проведению профилактических прививок.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая невысокие показатели пренатальной диагностики (15%) ЭМП, немаловажным фактором, определяющим успех лечения, является единый тактический подход к ведению пациента на различных этапах оказания ему медицинской помощи, начиная с роддома и заканчивая диспансерным наблюдением оперированных детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rudin A., Rudin Y., Sokolov Y. Anatomical features of the malformation, methods and results of bladder exstrophy primary closure. Literature review. *Andrology and Genital Surgery.* 2022;23(4):55–63. doi: 10.17650/2070-9781-2022-23-4-55-63 (in Russian)
2. Artemenko A., Kozyrev S., Darenkov G., Manasherova D. Bladder exstrophy: Modern approaches to its management. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2024;2:105–109. doi: 10.48612/cgma/6pne-e18v-z5pz. (in Russian)
3. Averin V. Surgical rehabilitation of children with urinary incontinence. *Surgery Eastern Europe.* 2015;15(3):61–67. (in Russian)
4. Valerio E., Vanzo V., Zaramella P. et al. Exstrophy–Epispadias Complex in a Newborn: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Perinatology Reports.* 2015;5(2):183–187.
5. Gearhart J.P. *Clinical Pediatric Urology. 3rd ed.* Edited by P.P. Kelalis, L.R. King, A.B. Belman. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1992;1:580–592.
6. Averin V., Kandratyeva O., Zabarovsky A., Stashkov A. Exstrophy of the bladder: status update on the problem (a literature review). *Paediatric surgery. Ukraina.* 2018;3(60):100–104. doi: 10.15574/PS.2018.60.100. (in Russian)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.006

Функ В.А. ✉, Еремеева А.В.
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей, ассоциированную с E. coli, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: анализ данных и написание текста – Функ В.А.; концепция, дизайн, анализ данных и написание текста – Еремеева А.В.

Для цитирования: Функ В.А., Еремеева А.В. Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей, ассоциированную с E. coli, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):82–87. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.006

Подана: 15.10.2024
Принята: 26.02.2025
Контакты: funk_lera@mail.ru

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются одной из наиболее распространенных инфекционных патологий у детей как в амбулаторной практике, так и в стационарных условиях. Среди уропатогенов особое значение имеют патогены, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), которые могут представлять серьезные угрозы для здоровья детей из-за их устойчивости к стандартным схемам антибактериальной терапии.
Цель. Изучить существующую практику наблюдения на амбулаторном этапе детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей, ассоциированную с E. coli, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 89 детей от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» с 01.01.2021 по 31.12.2021 и получивших лечение по поводу инфекции мочевыводящих путей, обусловленной E. coli, продуцирующей ESBL.
Результаты. По результатам ретроспективного анализа медицинской документации 89 детей критериям включения соответствовал 31 ребенок. На амбулаторном этапе продолжило наблюдение у педиатра 87,1% детей. Отмечено статистически значимое (p=0,04) снижение частоты оценки клинического анализа мочи после 2 лет наблюдения. У пациентов с сохраняющимся мочевым синдромом доминировала лейкоцитурия и бактериурия. Обращено внимание на недостаточную частоту микробиологических исследований и УЗИ мочевой системы. Рецидивы заболевания отмечались у 64,5% детей, лечение которых проводилось с использованием противомикробных препаратов из различных групп, включая антибиотики из группы «запаса».
Заключение. Проведенная работа подчеркивает актуальность исследования реальной практики по охвату, объему и соответствию клиническим рекомендациям,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

амбулаторному наблюдению за пациентами, перенесшими инфекции мочевыводящих путей, ассоциированные с E. coli, продуцирующей ESBL.
Ключевые слова: дети, инфекция мочевыводящих путей, E. coli, бета-лактамазы расширенного спектра действия, диспансерное наблюдение

Funk V. ✉, Eremeeva A.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The Results of Catamnestic Follow-up of Children, who Suffered from Urinary Tract Infection, Associated with E. coli, Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: data analysis and text writing – Funk V.; concept, design, data analysis and text writing – Eremeeva A.

For citation: Funk V., Eremeeva A. The Results of Catamnestic Follow-up of Children, who Suffered from Urinary Tract Infection, Associated with E. coli, Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):82–87. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.006

Submitted: 15.10.2024
Accepted: 26.02.2025
Contacts: funk_lera@mail.ru

Abstract

Introduction. Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common infectious pathologies in children, both in outpatient practice and in inpatient settings. Among uropathogens, pathogens producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are of particular importance, which can pose serious threats to children's health due to their resistance to standard antibacterial therapy regimens.
Purpose. To study the current practice of outpatient follow-up of children with urinary tract infection associated with E. coli producing extended-spectrum beta-lactamase.
Materials and methods. A retrospective analysis of the medical documentation of 89 children from 1 month to 17 years old who were hospitalized in the GBUZ "DGKB No. 9 named after G. N. Speransky DZM" from 01.01.2021 to 31.12.2021 and received treatment for urinary tract infection caused by E. coli producing ESBL.
Results. When conducting a retrospective analysis of the medical records of 89 children, 31 children met the inclusion criteria. At the outpatient stage, 87.1% of children continued to be monitored by a pediatrician. There was a statistically significant (p=0.04) decrease in the frequency of evaluation of clinical urinalysis after two years of follow-up. Leukocyturia and bacteriuria dominated in patients with persistent urinary syndrome. Attention is drawn to the insufficient frequency of microbiological examinations and ultrasound of the urinary system. Relapses of the disease were observed in 64.5% of children treated with antimicrobial drugs from various groups, including antibiotics from the "reserve" group.
Conclusion. The work carried out highlights the relevance of real-world practice research in terms of coverage, scope and compliance with clinical recommendations for outpatient follow-up of patients with urinary tract infections associated with E. coli producing ESBL.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Keywords: children, urinary tract infection, E. coli, extended-spectrum beta-lactamases, follow-up

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являются одной из наиболее распространенных инфекционных патологий у детей как в амбулаторной практике, так и в стационарных условиях. Они могут вызывать различные клинические проявления: от легких симптомов до развития уросепсиса [1, 2]. Во всем мире среди уропатогенов ведущее место занимают энтеробактерии, а среди них наиболее часто высевается Escherichia coli [3, 4].

Среди уропатогенов особое значение имеют патогены, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), которые могут представлять серьезные угрозы для здоровья детей из-за их устойчивости к стандартным схемам антибактериальной терапии [5, 6]. Патогены, продуцирующие ESBL, могут вызывать более агрессивное течение ИМВП, что может привести к тяжелым формам заболевания, длительному течению, необходимости госпитализации и ускорению темпов прогрессирования хронической болезни почек. Однако в большинстве случаев клиническая картина ИМВП, вызванной бактериями, продуцирующими ESBL, и бактериями, не продуцирующими ESBL, может существенно не отличаться, что требует более тщательной оценки предрасполагающих факторов и индивидуального подхода к терапии рецидивов заболевания [7].

Распространение бактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, представляет собой серьезную проблему в лечении инфекций у детей, особенно в амбулаторных условиях. В настоящее время не существует четко разработанной тактики амбулаторного ведения детей с инфекциями, вызванными ESBL-продуцирующими бактериями. Настоящее исследование направлено на оценку реальной практики амбулаторного наблюдения за детьми, перенесшими ИМВП, вызванные ESBL-продуцирующими штаммами. Анализ существующей практики амбулаторного наблюдения за данными пациентами позволит улучшить подходы к диагностике и лечению рецидивов заболевания, будет способствовать формированию оптимальных рекомендаций для врачей, работающих с данной категорией детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить существующую практику наблюдения на амбулаторном этапе детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей, ассоциированную с E. coli, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра действия.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 89 детей, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» с 01.01.2021 по 31.12.2021 и получивших лечение по поводу инфекции мочевыводящих путей, обусловленной E. coli, продуцирующей ESBL.

Критериями включения являлись: возраст от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев; соответствие критериям диагноза «инфекция мочевыводящих путей» (Клинические

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

рекомендации ИМВП у детей 2021 г.); выполнение микробиологического исследования мочи в течение 48 часов от момента поступления в стационар; микробиологическое подтверждение выделения из мочи E. coli, продуцирующей ESBL в титре 10^4 и более КОЕ/мл. Критериями исключения являлись: возраст от 1 до 30 дней жизни; выполнение микробиологического исследования мочи более чем через 48 часов от момента поступления в стационар; микробиологическое подтверждение выделения из мочи E. coli, продуцирующей ESBL в титре 10^3 и менее КОЕ/мл; отсутствие амбулаторного наблюдения в детских поликлиниках города Москвы в 2021–2024 гг.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office XP и StatTech v. 4.7.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ретроспективного анализа медицинской документации 89 детей, соответствующих критериям включения, выявлено, что только 31 (34,8%) ребенок продолжил амбулаторное наблюдение в детских поликлиниках города Москвы, что позволило провести анализ исходов и оценку результатов катамнестического наблюдения в течение 4 лет.

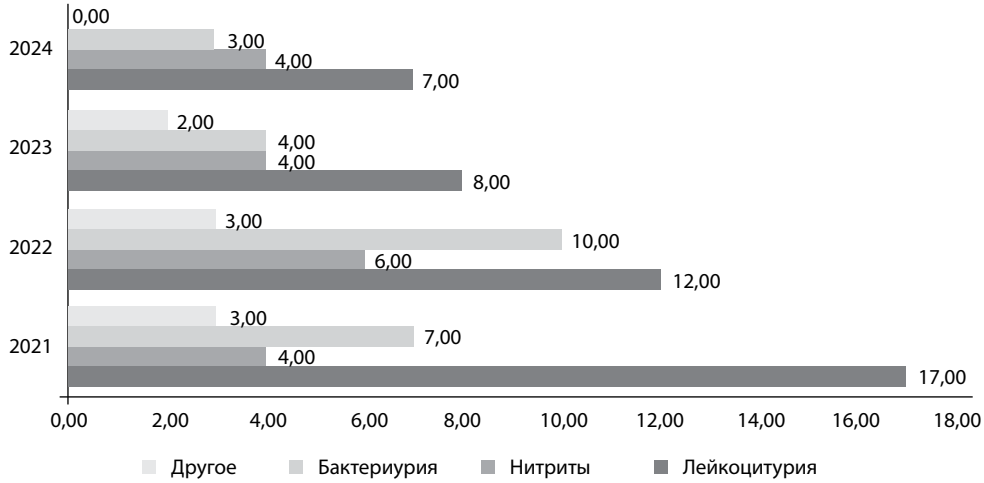
В изучаемой группе детей медиана (Me) возраста 4,0 при нижнем и верхнем квартиле (Q1–Q3) 1,0–8,0, из них 9 мальчиков (29%) и 22 девочки (71%). Выявлены достоверные гендерные различия ($p<0,05$) с преобладанием женского пола.

При выписке из стационара всем детям было рекомендовано наблюдение по месту жительства у педиатра, нефролога, а при выявлении урологической патологии – дополнительно у уролога. После выписки из стационара большинство детей (87,1%) продолжило наблюдение у педиатра в связи с перенесенной инфекцией мочевыводящих путей. Из 27 детей, продолживших наблюдение у педиатра, были направлены к узким специалистам: нефрологу – 14 детей (51,8%) и урологу – 7 детей (25,9%). Важно отметить, что из 4 детей (12,9%), родители которых активно не обратились к педиатру после выписки из стационара, 3 были взяты на диспансерное наблюдение нефрологом на базе КДЦ ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского».

Оценка клинического анализа мочи в первый год наблюдения проводилась у подавляющего большинства детей (30 пациентов, 96,7%), при этом частота выявления мочевого синдрома составила 66,7% (20 детей). Однако уже на втором году наблюдения отмечено снижение количества детей, которым проведена оценка клинического анализа мочи, до 27 человек, из них мочевой синдром выявлен у 20 детей (74,1%). Достоверно значимое ($p=0,04$) снижение частоты контроля клинического анализа мочи произошло на третьем году наблюдения. Исследование проведено у 18 детей (58,1%), среди которых мочевой синдром сохранялся у 44,4% (8 детей). К четвертому году наблюдения мочевой синдром был диагностирован у 7 пациентов (63,6%) из 11 детей, у которых проведено исследование клинического анализа мочи.

При оценке мочевого синдрома у включенных в исследование пациентов на протяжение всех 4 лет наблюдения доминирующей являлась лейкоцитурия. Далее по частоте встречаемости следовала бактериурия и нитритурия. Остальные изменения мочевого осадка, представленные микроэритроцитурией, цилиндрурией и протеинурией, встречались реже (см. рисунок).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



Оценка мочевого синдрома (%) по результатам клинического анализа мочи в динамике (n=31)
Assessment of urinary syndrome (%) based on the results of clinical urinalysis in dynamics (n=31)

При значительной частоте выявления лейкоцитурии и бактериурии в течение всех 4 лет наблюдения только у 4 детей (12,9%) было проведено микробиологическое исследование мочи, по результатам которого у 1 ребенка выявлен диагностически значимый титр E. coli со стандартным спектром чувствительности к антимикробным препаратам, у второго пациента отмечался рост Klebsiella pneumoniae с резистентностью к фторхинолонам, ко-тримоксазолу, цефтазидиму, амоксициллину.

За время динамического наблюдения ультразвуковое исследование органов мочевой системы проведено 20 пациентам (64,5%), при этом патологические изменения диагностировались у 75% (15 детей).

Рецидивы заболевания не отмечались только у 11 детей (35,5%). Среди пациентов с рецидивирующим течением заболевания однократный рецидив отмечался у 9 детей (29,0%), 2 рецидива – у 5 детей (16,1%), 3 рецидива – у 5 детей (16,1%) и 1 ребенок (3,2%) был с латентным течением инфекционного процесса. Для лечения рецидивов заболевания на амбулаторном этапе лечения наиболее часто использовался фуразидин (15%), далее с частотой от 4 до 2% следовал очень широкий спектр антибактериальных препаратов: фосфомицин, защищенные пенициллины, цефалоспорины (цефокситим, цефуроксим, цефтриаксон, цефазолин, цефиксим, цефотаксим/сульбактам), джозамицин, амикацин, ванкомицин, линезолид.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа выявлено множество важных аспектов, касающихся трудностей в наблюдении, диагностике и лечении рецидивов у детей, перенесших инфекции мочевыводящих путей, ассоциированные с E. coli, продуцирующей ESBL.

Анализ результатов исследования свидетельствует, что схема диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими ИМВП, представленная в клинических рекомендациях ИМВП у детей от 2021 г., в реальной клинической практике не выполнялась [2]. Большая часть пациентов наблюдалась у педиатров, однако при

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

наличии в поликлинике нефролога целесообразно проводить диспансерное наблюдение таких пациентов именно у нефролога, что позволит увеличить точность и своевременность оценки проведенных результатов обследования.

Вызывает настороженность несоответствие частоты выявления мочевого синдрома, представленного лейкоцитурией и бактериурией, с количеством проведенных микробиологических исследований мочи, что подтверждается разницей в частоте рецидивов и признаков микробно-воспалительных изменений по результатам клинического анализа мочи.

Крайне настораживающим фактом является высев у 1 из пациентов полирезистентного штамма Klebsiella pneumoniae, что свидетельствует о возможности смены возбудителя, но с сохранением свойств полирезистентности. На протяжении последних десятилетий во многих странах мира наблюдается значительный рост устойчивости уропатогенов к антимикробным препаратам [4, 8, 9]. Крайне разнообразен и выходит за рамки рекомендованных для амбулаторной практики спектр антибактериальных препаратов, используемый для лечения рецидивов заболевания у данных пациентов, что приводит к увеличению темпов распространения антибиотикорезистентных штаммов уропатогенов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа подчеркивает актуальность исследования реальной практики по охвату, объему и соответствию клиническим рекомендациям амбулаторного наблюдения за пациентами, перенесшими инфекции мочевыводящих путей, ассоциированные с E. coli, продуцирующей ESBL. Необходимо продолжить изучение реальной клинической практики ведения данных пациентов с целью разработки унифицированного алгоритма диспансерного наблюдения, а также обсуждение вопроса о целесообразности включения информации о выделении у пациента ESBL-продуцирующих бактерий в расшифровку основного диагноза. Это обеспечит врачам информацию о потенциальной устойчивости уропатогенов при рецидивах заболевания, поможет оптимизировать подходы к противомикробной терапии и снизить темпы формирования антибиотикорезистентности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 't Hoen L.A., Bogaert G., Radmayr C., et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *Journal of pediatric urology*. 2021;17(2):200–207. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.01.037
2. The Union of Pediatricians of Russia. *Clinical guidelines for urinary tract infections in children*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2021. (in Russian)
3. Kozlov R.S., Palagin I.S., Ivanchik N.V., et al. National monitoring of antibiotic resistance of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study «DARMIS-2023». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(3):328–337. doi: 10.36488/cmac.2024.3.328-337. (in Russian)
4. Dejonckheere Y., Desmet S., Knops N. A study of the 20-year evolution of antimicrobial resistance patterns of pediatric urinary tract infections in a single center. *Eur J Pediatr*. 2022;181(9):3271–3281. doi: 10.1007/s00431-022-04538-0
5. Strachunsky L.S. Extended-spectrum beta-lactamases are a rapidly growing and poorly understood threat. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;7(1):92–96. (in Russian)
6. Flokas M.E., Detsis M., Alevizakos M., Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;73(6):547–557. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.014
7. Özçakar Z.B., Yalçınkaya F., Kavaz A., et al. Urinary tract infections owing to ESBL-producing bacteria: microorganisms change--clinical pattern does not. *Acta Paediatr*. 2011;100(8):e61–e64. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02262.x
8. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):403–415. doi: 10.33073/pjm-2019-048
9. Faine B.A., Rech M.A., Vakkalanka P., et al. High prevalence of fluoroquinoloneresistant UTI among US emergency department patients diagnosed with urinary tract infection, 2018–2020. *Acad Emerg Med*. 2022;29(9):1096–1105. doi: 10.1111/ acem.14545

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.007

Riyam Sami Khayoon[1] ✉, Hayder Hussein Jalood[2]
[1] National University of Science and Technology, Thi-Qar, Iraq
[2] University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

Evaluation Levels of IL-17 and IL-6 in Pediatric with Candida Albicans Thrush

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Riyam Sami Khayoon – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, writing – original draft and editing; Hayder Hussein Jalood – conceptualization, data curation, supervision, validation, visualization, writing – original draft and editing.
The article is published in author's edition.

For citation: Riyam Sami Khayoon, Hayder Hussein Jalood. Evaluation Levels of IL-17 and IL-6 in Pediatric with Candida Albicans Thrush. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):88–95. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.007

Submitted: 14.10.2024
Accepted: 28.02.2025
Contacts: riyam.s.khayoon@nust.edu.iq

Abstract

Introduction. An effective pathogen is one that can effectively withstand and evade detection by the host's immune defense system. Oral candidiasis utilizes strategies that circumvent the body's immune system and ultimately result in sickness in susceptible individuals. An acute inflammatory response is initiated by the innate immune system in a prompt manner, which is then followed by a gradual activation of immunological responses that are mediated by T-cells (cellular immunity) or B-cells (humoral immunity). The immune system's defense against infections caused by Candida spp. is dependent on the rapid initiation of this response by the innate immune system.
Purpose. To investigate the assessment of IL-17 and IL-6 in pediatric patients with thrush.
Materials and methods. This study includes a total of forty-two pediatric patients infected with oral candidiasis. Among them, there are twenty-two boys and twenty girls, with ages ranging from days to 6 years. Blood samples were collected from these pediatric patients and stored at –20 °C. These samples were then used to estimate the levels of IL-17 and IL-6. The immune parameters were evaluated using ELISA.
Results. The present findings demonstrated a statistically significant elevation in the levels of IL-6 and IL-17 in pediatric patients with oral infection, as compared to the control group, with a significance level of $P \leq 0.05$. Furthermore, the study observed a positive correlation between IL-6 and IL-17. The current investigation observed a non-significant increase in the concentrations of both IL-17 and IL-6 , with a p-value <0.05, based on factors such as sex, birth type with regard IL-6, and lactation, while a significant difference was observed in IL-17 according to age groups and type of birth.
Conclusion. The present investigation indicated that pediatric patients exhibited elevated levels of IL-6 and IL-17, indicating that Candida infection triggers an acute immune response.
Keywords: thrush, pediatric, Candida spp., immune response, IL-6, IL-17

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Риям Сами Хаюн[1] ✉, Хайдер Хусейн Джалуд[2]
[1] Национальный университет науки и технологий, Ти-Кар, Ирак
[2] Университет Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

Оценка уровней ИЛ-17 и ИЛ-6 у детей с кандидозом, вызванным Candida albicans

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Риям Сами Хаюн – концепция, методология, проведение исследований, обработка данных, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Хайдер Хусейн Джалуд – научное руководство, концепция, обработка данных, подтверждение достоверности, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование.
Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Риям Сами Хаюн, Хайдер Хусейн Джалуд. Оценка уровней ИЛ-17 и ИЛ-6 у детей с кандидозом, вызванным Candida albicans. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):88–95. (на англ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.007

Подана: 14.10.2024
Принята: 28.02.2025
Контакты: riyam.s.khayoon@nust.edu.iq

Резюме

Введение. Эффективным принято считать патоген, способный успешно противостоять иммунной системе хозяина, избегая обнаружения. При кандидозе полости рта патогенные микроорганизмы действуют в обход иммунной системы организма, приводя в конечном итоге к развитию заболевания у восприимчивых лиц. Врожденная иммунная система быстро запускает острый противовоспалительный ответ, за которым следует постепенная активация иммунологических реакций, опосредованных Т-клетками (клеточный иммунитет) или В-клетками (гуморальный иммунитет). Защита иммунной системы от инфекций, вызванных Candida spp., зависит от скорости инициации ответа врожденной иммунной системы.
Цель. Оценить уровни ИЛ-17 и ИЛ-6 у детей с кандидозом, вызванным Candida albicans.
Материалы и методы. В исследование были включены 42 педиатрических пациента с кандидозом полости рта – 22 мальчика и 20 девочек, возраст которых составил от нескольких дней до 6 лет. У пациентов были отобраны образцы крови, которые хранились при температуре –20 °C, после чего использовались для определения содержания IL-17 и IL-6 . Иммунные параметры оценивали с помощью иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA).
Результаты. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое повышение содержания IL-6 и IL-17 у педиатрических пациентов с инфекцией полости рта по сравнению с контрольной группой при уровне значимости $p \leq 0,05$. Кроме того, в ходе исследования была отмечена положительная корреляция между IL-6 и IL-17. В настоящем исследовании наблюдалось незначительное увеличение концентраций как IL-17, так и IL-6 при $p<0,05$ в зависимости от пола, типа родов (в отношении IL-6), лактации, в то время как значимая разница была выявлена в концентрации IL-17, коррелирующая с возрастом и типом родов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Заключение. Настоящее исследование показало повышение концентраций IL-6 и IL-17 у педиатрических пациентов, что свидетельствует о том, что инфекция Candida вызывает острый иммунный ответ.
Ключевые слова: кандидоз, педиатрический, Candida spp., иммунный ответ, интерлейкин-6, интерлейкин-17

■ INTRODUCTION

Thrush is a fungal infection caused by the overgrowth of Candida albicans or other Candida species, which is responsible for 95% of cases [1]. Other species of C. include C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. krusei, C. dubliniensis, and C. guilliermondii [2, 3]. It is typically located on the surface of the skin or the lining of mucous membranes. Nevertheless, if the internal conditions of the mouth or throat become disrupted, Candida can proliferate [4]. Upon occurrence of this event, symptoms indicative of thrush may manifest. Thrush can manifest as white or pale-yellow patches on the inside linings of the mouth and throat, as well as on the tongue and lips. It may bear a resemblance to cottage cheese or milk curds.

Candida is a non-sexual, having two different forms, fungus that exists in both the human body and its surroundings. Candidiasis has become a concerning opportunistic illness due to the rising number of immunocompromised individuals, such as those receiving prolonged antibiotic treatment, harsh cancer chemotherapy, having invasive surgery, or organ transplantation [5]. Candida albicans is commonly considered the primary pathogen among the several species of Candida. In recent decades [6]. Oral candidiasis suggests a compromised local or systemic immune response. Risk factors for many health conditions include decreased saliva production, compromised humoral or cell-mediated immune response, local mucosal diseases, and the administration of broad-spectrum antibiotics [7]. Colonization in newborns is commonly attributed to the mother's vaginal flora or other exogenous sources [8]. Moreover, thrush is more prevalent in infants who are fed with bottles rather than breastfed, and it is uncommon for the lesions to extend to the throat or esophagus [9].

Dendritic cells, B and T lymphocytes play a vital role in preventing the invasion of Candida by triggering adaptive immune responses. Once C. albicans infiltrates the epithelial surfaces, dendritic cells are activated by pattern recognition receptors (PRR). This results in the uptake and display of antigen fragments to CD4 T cells, commonly referred to as "helper lymphocytes". Th17 cells, a subset of CD4 T cells that secrete the cytokine interleukin-17, have a vital function in regulating the proliferation of Candida. This is evidenced by the increased occurrence of chronic mucocutaneous candidiasis in persons who have genetic mutations in cytokines (IL-17A, IL-17F), receptors (IL-12β1R), or transcription factors (RORC, GATA2, STAT1, APS-1, and ACT1) involved in these pathways. Neonates, in the early stages of life, have a mostly inexperienced population of T cells that are less receptive to microbial antigens because they have not been exposed to them during the gestation period [10]. Additionally, newborn CD4 T cells have an inherent limitation in their ability to transform into Th17 cells as a result of diminished expression of the transcription factor RORC [11]. Individuals who have genetic variants that affect the functioning of RORC or STAT3 are more likely to develop chronic mucocutaneous candidiasis because their Th17 function

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

is reduced [12]. Neonatal T cells undergo STAT3 phosphorylation, however it is uncertain if decreased expression could restrict Th17 development in this age group. Neonatal T cells exhibit less capacity to develop into CD4 lymphocytes that produce interferon-γ [13]. Interferon-γ is involved in defending against fungus by activating other components of the cellular immune system, such as phagocytes [14].

Research has investigated the contribution of innate immune cells to the establishment of Th17 responses in infants. Antigen-presenting cells in term neonates secrete significant amounts of Th17-polarizing cytokines, specifically IL-1β and IL-23. Nevertheless, the synthesis of these cytokines and the process of antigen presentation are significantly diminished in dendritic cells and monocytes of preterm children born before 29 weeks of gestation [15]. This decreased functionality may additionally increase their vulnerability to invasive fungal infections. Additional subsets of T lymphocytes, such as γδ T cells, emerge in the early stages of fetal development and have the ability to naturally release interleukin-17 in an innate-like way, even without undergoing effector differentiation [16].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To investigate the assessment of IL-17 and IL-6 in pediatric patients with thrush.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Design

The study comprised forty-two cases of pediatric oral candidiasis treated at a maternity hospital in Thi-Qar from April 2024 to June 2024. The age range of the patients was between 1 day to 6 years. Furthermore, a control group consisting of 20 individuals who were not affected was included in the study.

Sample Collection

Both the pediatric infected and non-infected subjects had two milliliters of venous blood collected and transferred into a clot-activator tube for serum separation. The serum was isolated and subjected to centrifugation at a speed of 3000 revolutions per minute for a duration of 10 minutes, after which it was frozen at a temperature of –20 degrees Celsius. The levels of Serum IL-17 and IL-6 are quantified using a fully automated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the paramedical (PKL) platform, following the manufacturing methodology.

Statistical Analysis

The current data were subjected to statistical analysis using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26. The analysis involved the use of independent sample t-tests to compare means, One Way ANOVA to compare variances, and Pearson correlation to identify relationships between parameters. The significance level was set at $p<0.05$.

■ RESULTS

The present findings demonstrated a statistically significant elevation in the levels of IL-6 and IL-17 in pediatric patients with oral infection, as compared to the control group, with a significance level of $P\leq0.05$ (Table 1).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

The current investigation observed a non-significant increase in the concentrations of both IL-17 and IL-6 , with a p-value <0.05, based on factors such as sex (Table 2), birth type with regard IL-6 (Table 4), and lactation (Table 5), while a significant difference was observed in IL-17 according to age groups (Table 3) and type of birth (Table 4).

Furthermore, the study observed a positive correlation between IL-6 and IL-17 (Table 6).

Table 1
Level of IL-17 and IL-6 in patient and control

Immune Parameters	Patients (N=42)	Control (N=20)	p. value
	Mean±SD		
IL-17	15.2±3.22	6.22±2.05	<0.001
IL-6	112.4±17.9	62.05±16.2	<0.001

Table 2
Level of IL-17 and IL-6 according to variables of the study

Immune Parameters	Male (N=22)	Female (N=20)	p. value
	Mean±SD		
IL-17	16.5±3.02	14.9±3.45	0.345
IL-6	119.7±27.6.9	114.8±35.4	0.149

Table 3
Level of IL-17 and IL-6 according to age groups

Immune Parameters	IL-17	IL-6
	Mean±SD	
Less than 1 month	14.2±3.22[ab]	121.2±26.8[ab]
1 month to <1 year	15.6±2.98[ab]	118.5±29.7[b]
1 – <3 years	14.9±3.64	121.8±28.0[ab]
4–6 years	17.1±4.28[a]	128.6±18.33[a]
p. value	0.041	0.039

Table 4
Level of IL-17 and IL-6 according to birth type

Immune Parameters	Normal births No. 33	Caesarean births No. 28	p. value
	Mean±SD		
IL-17	13.2±2.61	16.7±04	0.044
IL-6	120.8±33.1	116.5±34.8	0.562

Table 5
Level of IL-17 and IL-6 according to lactation

Immune Parameters	IL-17	IL-6
	Mean±SD	
Artificial Feeding	15.2±3.02	114.2±31.8
Breast Feeding	14.8±3.11	117.8±36.5
Non-milk Feeding	15.8±4.09	126.3±27.6
p. value	0.802	0.796

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Table 6
Person correlation between IL-17 and IL-6

Person Correlation		IL-17
IL-6	Pearson Correlation (r)	0.696**
	p. value	<0.001**

Note: ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

■ DISCUSSION

In this investigation, it was shown that the levels of IL-17 and IL-6 were considerably higher in pediatric patients compared to the control group. The levels were recorded as 211.4±67.2 and 163.4±47.1 for IL-17, and 123.4±37.9 and 87.06±21.4 for IL-6, respectively. These findings are summarized in Table 1. The study observed that there was no significant variation in the concentration of interleukins based on sex (Table 2), while according to age groups, the study noted the IL-17 increased significantly in fourth age group (Table 3). However, the study noted a significant difference in the concentration of interleukins 17 based on the type of birth (Table 4), while the type of lactation does not effect on the level of cytokines (Table 5). Furthermore, a strong positive correlation was observed between IL-4 and IL-6 in Table 6.

IL-17 has been identified as a crucial component in the immune response to fungal infections in tissues that act as barriers. Numerous research laboratories have made significant contributions in recent years to our current knowledge of how fungi regulate IL-17 and the specific ways in which IL-17 combats fungal infections. The significance of IL-17 in regulating fungal development is particularly notable in the case of C. albicans, as indicated by the prevailing incidence of chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) among individuals with genetic abnormalities in the IL-17 pathway. Studies using experimental infection models have provided multiple evidence that IL-17 plays a role in protecting against fungi other than C. albicans. Nevertheless, the degree to which IL-17 is crucial in regulating these fungi in humans is still uncertain. This could be attributed, at least partially, to compensatory mechanisms that provide protection and become more significant when the IL-17 pathway is compromised. The significance of IL-17 in regulating fungal growth may have been overlooked in the context of fungi, as they do not typically cause symptoms of traditional infectious diseases when left unchecked.

Candida albicans holds a distinct role as the primary stimulator of human Th17 responses in persons who are in good health. Bacher et al. [17] Interestingly, Th17 cells that target different types of fungus are activated due to their ability to recognize and respond to C. albicans. Bacher et al. [17] have found cross-reactive Th17 cells, some of which could produce airway inflammation in allergic bronchopulmonary aspergillosis. A recent study conducted on mice has demonstrated that Th17 responses, specifically targeted against the colonization of the gut by C. albicans, exacerbate the sensitivity to allergic airway inflammation in an experimental model of asthma [18]. Furthermore, Th17 cells that target other fungi, such as Malassezia, could contribute to the development of immunopathology [19]. Hence, type 17 immunity targeted at commensal fungi provides defense that extends beyond the specific fungus it was first activated against. Nevertheless, it also serves as a potential predisposing factor for inflammatory disorders. Gaining a comprehensive understanding of the intricate equilibrium between the protective and

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

harmful effects of IL-17 is crucial for any attempts to therapeutically regulate the IL-17 pathway.

The research conducted by Mousavi et al. [20] in Iran focused on individuals with oral candidiasis who had previously been infected with HIV. The study found that the levels of IL-6 in these patients were significantly greater compared to HIV patients who did not have oral candidiasis. Also, the study of Yong et al. [21], and study of Pemán et al. [22], in Spain involved co-infection of patients with COVID-19 and Candida and Aspergillus and show the IL-4 and IL-6 level increased significantly compare with control group and COVID-19 patients without fungi infection. The macrophages monocytes, endothelial cells, T lymphocytes, and fibroblasts are the source of this cytokine, and since the increase in T lymphocytes and monocytes during Candida infection leads to an increased level of cytokines [23]. Additionally, the research demonstrated that this cytokine boosts the ability of mice to defend against invasive aspergillosis and candidiasis [24]. The study conducted by Tomoiu et al. [25] found that a Th1-cell response can be sustained even when IL-4 and IL-10 are present at normal levels. This delicate regulation of cytokines (IL-4, IFN-γ, and IL-12) may create an ideal environment for protecting elderly patients without denture stomatitis from Candida infection. Furthermore, it was shown that younger individuals with denture stomatitis displayed elevated levels of IL-4 in their saliva, which could potentially be linked to the presence of C. albicans infection. The study conducted by Gasparoto et al. [26] in Brazil found that individuals with both oral candidiasis and denture stomatitis caused by candida infection had elevated levels of IL-4, IL-6, and IL-17.

■ CONCLUSION

Additionally, a significant association was discovered between IL-17 and IL-6. Candida was revealed to be one of the most significant causes of thrush.

■ REFERENCES

1. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *Journal of fungi.* 2020 Jan 16;6(1):15. Available at: https://doi.org/10.3390/jof6010015
2. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2019 Mar;24(2):e172. Available at: https://doi.org/10.4317/medoral.22978
3. Collins CD, Cookinham S, Smith J. Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient preference and adherence.* 2011 Jul 19:369–74. Available at: https://doi.org/10.2147/ppa.s14047
4. Premanathan M., Shakurfow F.A.A., Ismail A.A., et al. Treatment of oral candidiasis (thrush) by Saccharomyces cerevisiae. *Int Journal Medical Science*, 2011;3(3):83–6] Available at: https://academicjournals.org/journal/IJMMS/article-abstract/48F088B68
5. Jabar D, Aljaza D. Conventional and Molecular Identification of Candida spp. And Antifungals Susceptibility Test in Pregnant Women. *University of Thi-Qar Journal of Science.* 2022 Dec 25;9(2):13–20. Available at: https://doi.org/10.32792/utq/utjsci.v9i2.898
6. Shivaprakasha S, Radhakrishnan K, Karim PM. Candida spp. other than Candida albicans: a major cause of fungaemia in a tertiary care centre. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2007 Oct 1;25(4):405–7. Available at: https://doi.org/10.4103/0255-0857.37350
7. Rautemaa R, Rusanen P, Richardson M, Meurman JH. Optimal sampling site for mucosal candidosis in oral cancer patients is the labial sulcus. *Journal of medical microbiology.* 2006 Oct;55(10):1447–51. Available at: https://doi.org/10.1099/jmm.0.46615-0
8. Meurman JH, Siikala E, Richardson M, Rautemaa R. Non-Candida albicans Candida yeasts of the oral cavity. *Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology.* 2007;1(1):719–31. Available at: https://research.manchester.ac.uk/en/publications/non-candida-albicans-candida-yeasts-of-the-oral-cavity
9. Nneka UC, Ebele OM. The occurrence of oral thrush yeasts among school children in Onitsha urban, Anambra State, Nigeria. *Journal of Medical Sciences.* 2005;5(3):177–180. Available at: https://doi.org/10.3923/jms.2005.177.180
10. Okab HF, Salih MB, Jarulla BA. Immunopathy of COVID-19 Patients without Chronic Disease: Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines Attributable to Disease Severity. *Laboratory diagnostics Eastern Europe.* 2024;13(1):47–59. Available at: http://dx.doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.004
11. De Roock S, Stoppelenburg AJ, Scholman R, et al. Defective TH17 development in human neonatal T cells involves reduced RORC2 mRNA content. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013 Sep 1;132(3):754–6. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.014
12. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *The Lancet Oncology*. 2015 Nov 1;16(15):e534–42] Available at: https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00088-1

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

13. Khan PA, Nazish Fatima NF, Nabeela N, et al. Antifungal susceptibility pattern of Candida isolates from a tertiary care hospital of North India: a five-year study. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2015;36689469.
14. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal infection: diagnosis and management* (4th edt.). John Wiley & Sons, NY; 2012;pp:289-301. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118321492
15. Lavoie RA, Hebert CE, Rail JF, et al. Trophic structure and mercury distribution in a Gulf of St. Lawrence (Canada) food web using stable isotope analysis. *Science of the Total Environment.* 2010 Oct 15;408(22):5529–39. Available at: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.053
16. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2012 May 1;2(5):a006270. Available at: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006270
17. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, et al. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against Candida albicans. *Cell.* 2019 Mar 7;176(6):1340–55. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.041
18. Shao TY, Ang WG, Jiang TT, et al. Commensal Candida albicans positively calibrates systemic Th17 immunological responses. *Cell host & microbe.* 2019 Mar 13;25(3):404–17. Available at: https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.004
19. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The skin commensal yeast Malassezia triggers a type 17 response that coordinates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. *Cell host & microbe.* 2019 Mar 13;25(3):389–403. Available at: https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002
20. Mousavi SA, Asadikaram G, Nakhaee N, Izadi A. Plasma levels of IFN-γ, IL-4, IL-6 and IL-17 in HIV-positive patients with oral candidiasis. *Jundishapur journal of microbiology.* 2016 Feb;9(2). Available at: https://doi.org/10.5812%2Fjjm.32021
21. Yong X, Liu Z, Jiang L, et al. Dynamic changes of Th1/Th2/Th17 cytokines and human beta defensin 2 in HIV-infected patients with oral candidiasis during the first year of highly active anti-retroviral therapy. *Archives of Oral Biology.* 2018 Aug 1;92:62–7. Available at: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.003
22. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista iberoamericana de micologia.* 2020 Apr 1;37(2):41–6.
23. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology.* 2009 Apr 23;27(1):485–517. Available at: https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001
24. Antachopoulos C, Roilides E. Cytokines and fungal infections. *British journal of haematology.* 2005 Jun;129(5):583–96. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05498.x
25. Tomoiu A, Larbi A, Fortin C, et al. Do membrane rafts contribute to human immunosenescence? *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007 Apr;1100(1):98–110. Available at: https://doi.org/10.1196/annals.1395.008
26. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with Candida-related denture stomatitis. *Experimental gerontology*. 2012 Sep 1;47(9):741–8. Available at: https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.07.003

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.008
УДК [616.379-008.64-06+616.44]-036.66-053.2

Волкова Н.В.[1, 2] ✉, Солнцева А.В.[2, 3]
[1] 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
[3] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Волкова Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Солнцева А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.
Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, принявшим участие в исследовании.

Для цитирования: Волкова Н.В., Солнцева А.В. Особенности диабетического кетоацидоза при манифестации фазы частичной ремиссии сахарного диабета 1-го типа у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):96–106. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.008

Подана: 09.12.2024
Принята: 10.03.2025
Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 1-го типа часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, самыми распространенными из которых являются тиреоидные (АИТ3). Поражение других органов, в особенности с нарушением их функции, способно оказывать влияние на гликемический контроль.
Цель. Оценить взаимосвязь сопутствующих АИТ3 с частотой и тяжестью диабетического кетоацидоза (ДКА) при манифестации, с особенностями фазы частичной ремиссии СД 1-го типа.
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о наличии и тяжести ДКА, тиреоидном статусе на момент манифестации СД 1-го типа, динамике показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) и суточных доз инсулина (СДИ) в последующие 12–15 месяцев с расчетом показателей HbA1c, скорректированного с учетом суточной дозы инсулина ($HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ}$), полученных из медицинских карт 48 детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а типа и 89 детей с СД 1-го типа.
Результаты. У детей с АПС 3а типа с декомпенсацией тиреоидного статуса на момент манифестации заболевания отмечена более высокая частота ДКА по сравнению с пациентами с СД 1-го типа (ОШ=3,54 (1,09–11,50), p=0,039). Выявлена более высокая распространенность тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с дебютом СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим развитием АИТ3, чем у пациентов

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

с изолированным СД 1-го типа (p=0,021). У детей с АПС 3а типа и нарушением тиреоидной функции установлены более высокие СДИ (0,82 (0,66; 0,94) ед/кг) и показатели $HbA1c_{скорр. по СДИ}$ (10,19 (9,90; 11,47)) через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с СД 1-го типа (0,65 (0,53; 0,75) ед/кг, p=0,001 и 9,74 (8,71; 10,65), p=0,038 соответственно).

Заключение. Полученные данные показывают ассоциацию декомпенсации тиреоидного статуса с повышенным риском ДКА при выявлении СД 1-го типа. Более высокие показатели СДИ и $HbA1c_{скорр. по СДИ}$ через год после манифестации заболевания у детей с АПС 3а типа и нарушением функции щитовидной железы свидетельствуют о большей скорости прогрессии СД 1-го типа у этих пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные тиреоидные заболевания, диабетический кетоацидоз, частичная ремиссия, гликированный гемоглобин, скорректированный по суточной дозе инсулина

Volkava N.[1, 2] ✉, Solntsava A.[2, 3]
[1] 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus
[3] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diabetic Ketoacidosis on the Onset of Type 1 Diabetes and Partial Remission of the Disease in Children with Type 3a Autoimmune Polyglandular Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Volkava N. – concept and design of the study, literature review, collecting and processing information, data analysis, text writing; Solntsava A. – concept and design of the study, editing the article.
Acknowledgements: the authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Non-chromosomal heredity of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, who participated in the study.

For citation: Volkava N., Solntsava A. Diabetic Ketoacidosis on the Onset of Type 1 Diabetes and Partial Remission of the Disease in Children with Type 3a Autoimmune Polyglandular Syndrome. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):96–106. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.008

Submitted: 09.12.2024
Accepted: 10.03.2025
Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is often combined with other autoimmune diseases, the most common of which are thyroid ones (AITD). Associated autoimmunity, especially with impaired function of the damaged organ, can have an effect on glycemic control.

Purpose. To evaluate the relationship of concomitant AITD with the frequency and severity of diabetic ketoacidosis (DKA) at the diagnosis of T1D, the features of partial remission of the disease.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the data of 48 children with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a and 89 children with T1D, derived

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

from the patients' medical records: the presence and severity of DKA, thyroid status at the diagnosis of T1D, dynamics of glycosylated hemoglobin (HbA1c) level, total daily insulin dose (TDI) and insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1c) during the following 12–15 months.
Results. Children with APS type 3a with decompensated thyroid status at the time of the disease manifestation had a higher incidence of DKA compared with patients with T1D (OR=3.54 (1.09–11.50), p=0.039). A higher prevalence of severe DKA was found in children with APS type 3a with T1D onset the age under 5 years and subsequent development of AITD than in patients with isolated T1D (p=0.021). In children with APS type 3a and thyroid dysfunction were found higher TDI (0.82 (0.66; 0.94) units/kg) and IDAA1c (10.19 (9.90; 11,47)) 12–15 months after T1D onset, compared with the peers with only T1D (0.65 (0.53; 0.75) units/kg, p=0.001 and 9.74 (8.71; 10.65), p=0.038, respectively).
Conclusion. Our results indicate the association of decompensated thyroid status with an increased risk of DKA at the T1D diagnosis, as well as a faster progression of the disease with a simultaneous autoimmune process in the thyroid gland with an impairment of its function.
Keywords: type 1 diabetes, autoimmune thyroid diseases, diabetic ketoacidosis, partial remission, insulin dose-adjusted HbA1c

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся разрушением β-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Аутоиммунный ответ может не ограничиваться островками поджелудочной железы и вовлекать другие эндокринные и неэндокринные ткани. Сопутствующий аутоиммунный процесс, нарушая функцию пораженного органа, способен оказывать значительное влияние на показатели компенсации углеводного обмена [1]. Наиболее часто с СД 1-го типа сочетаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) [2].

У многих детей с впервые выявленным СД 1-го типа развивается диабетический кетоацидоз (ДКА), частота которого в странах Европы и США составляет 25–46% [3–5]. Наибольшему риску развития ДКА при манифестации СД 1-го типа подвержены дети младше 5 лет [6–8]. В последние годы появляется все больше свидетельств о влиянии тиреоидного статуса на риск ДКА, с одной стороны, и метаболического ацидоза на иммунный ответ и воспалительный процесс – с другой [1].

Важным этапом течения СД 1-го типа, привлекающим внимание исследователей, является фаза частичной ремиссии. Частичная ремиссия СД 1-го типа обычно длится 3–12 месяцев [9], и установлено, что ее наличие и продолжительность ассоциированы с качеством компенсации углеводного [10, 11] и липидного [12, 13] обмена, уменьшением риска хронических осложнений заболевания [14, 15].

Основным индикатором частичной ремиссии является концентрация С-пептида в сыворотке крови [16]. По данным литературы, сохранение секреции С-пептида ассоциировано с уменьшением риска микрососудистых осложнений СД (невропатии, ретинопатии, нефропатии), что обусловлено его участием в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза посредством связи с медиаторами воспаления (ядерным фактором κB (NF-κB), фактором некроза опухоли-α и протеинкиназой-С) [15]. Кроме

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

того, в физиологических концентрациях С-пептид улучшает микроциркуляцию крови и функцию эндотелия за счет высвобождения эндотелиального оксида азота [16].

Суррогатным маркером частичной ремиссии является показатель гликированного гемоглобина (HbA1c), скорректированного с учетом суточной дозы инсулина (СДИ) ($HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ}$) – интегральный показатель, учитывающий компенсацию углеводного обмена и потребность в инсулине [17]. У детей с СД 1-го типа подтверждена прогностическая ценность $HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ}$ в отношении частичной ремиссии, определенной по уровню стимулированного С-пептида >300 пмоль/л [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь сопутствующих АИТЗ с частотой и тяжестью ДКА при манифестации, с особенностями фазы частичной ремиссии СД 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 48 детей с сочетанием СД 1-го типа и АИТЗ (46 с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и 2 – с болезнью Грейвса), аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа (АПС 3а типа) – основная группа, 89 детей с СД 1-го типа – группа сравнения.

Проведен ретроспективный анализ данных о наличии и тяжести ДКА и тиреоидного статуса на момент постановки диагноза СД 1-го типа, о динамике показателей HbA1c и суточной потребности в инсулине в первые 12–15 месяцев после манифестации заболевания, полученных из медицинских карт пациентов. В исследование были включены данные о пациентах, находившихся под постоянным наблюдением и имеющих задокументированные показатели кислотно-основного состояния крови при манифестации СД 1-го типа, HbA1c и дозировок инсулина в течение первого года после выявления заболевания.

Критерием ДКА являлось наличие гипергликемии (уровень глюкозы в крови >11 ммоль/л) с pH в венозной крови <7,30 и/или уровнем HCO_3^- <15 ммоль/л. ДКА был классифицирован как тяжелый при pH <7,10 и/или уровне HCO_3^- <5 ммоль/л [20].

Для оценки наличия частичной ремиссии рассчитывали $HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ}$ по формуле

$$HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ} = HbA1c + (4 \times СДИ/кг).$$

Критерием частичной ремиссии СД 1-го типа считали показатели $HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ} \leq 9{,}0$. Все случаи достижения частичной ремиссии зарегистрированы в течение первых 3–6 месяцев после постановки диагноза. В связи с тем, что не у всех пациентов уровень HbA1c определяли каждые 3 месяца, были рассчитаны 2 значения $HbA1c_{скорр.\ по\ СДИ}$: на основании минимального из имеющихся значений HbA1c за первые 6 месяцев после манифестации СД 1-го типа и в промежутке 12–15 месяцев после выявления заболевания.

Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли в капиллярной крови реагентами Tosoh Corporation (Япония) на анализаторе HCL-723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%. Показатели тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4 св.), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Roche

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Diagnostics GmbH (Германия) на иммунохимическом анализаторе Roche Cobas e 411 (Швейцария).

Генотипирование по полиморфным локусам c.49A>G (rs231775) и CT60 (+6230G>A) (rs3087243) гена CTLA-4 и c.1858C>T (rs2476601) гена PTPN22 проведено с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan).

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программ Statistica 10, Excel 2010. При описании количественных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Me (LQ; UQ). Различия между группами оценивали методом Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса ($\chi^{2й}$), при 5 и менее – точный критерий Фишера ($F_{дв}$). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p<0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки взаимосвязи развития ДКА и его тяжести при манифестации СД 1-го типа с наличием сопутствующих АИТ3 и нарушением тиреоидной функции пациенты с АПС 3а типа были разделены на подгруппы:

1) с развитием АИТ3 после манифестации СД 1-го типа (n=19, из них все с АИТ);
2) с наличием АИТ3 на момент диагностики СД 1-го типа (n=29, из них 27 детей с АИТ, 2 – с болезнью Грейвса). У 12 детей отмечен эутиреоз, у 14 – гипотиреоз, у 3 – тиреотоксикоз. В данной подгруппе дополнительно проанализированы показатели у всех пациентов с наличием дисфункции ЩЖ (n=17, из них 3 – в состоянии медикаментозной компенсации гипотиреоза, 14 – на фоне декомпенсации тиреоидного статуса) и, в частности, у детей с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации (n=14, из них 11 – с гипотиреозом, 3 – с тиреотоксикозом).

Характеристики исследуемых групп приведены в табл. 1.

Установлена более высокая распространенность ДКА при манифестации СД 1-го типа у детей с АПС 3а типа и декомпенсацией функции ЩЖ (64,3%) по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (33,7%) (ОШ=3,54 (1,09–11,50), p=0,039). Отмечено, что среди пациентов с изолированным СД 1-го типа наибольшему риску ДКА были подвержены дети младше 5 лет (60,9%), а у пациентов более старшего возраста его частота была значительно ниже и составила 24,2% (p=0,003). В то же время у детей с АПС 3а типа старше 5 лет с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации ДКА зарегистрирован в 63,6% случаев. Таким образом, в возрастной категории старше 5 лет выявлены наиболее выраженные отличия по частоте ДКА между пациентами с АПС 3а типа на фоне декомпенсации тиреоидного статуса и детьми с изолированным СД 1-го типа (ОШ=5,47 (1,42–21,12), p=0,022).

Наши результаты согласуются с данными других исследований [21–25]. Связь дисфункции ЩЖ с ДКА у пациентов с СД 1-го типа может быть объяснена несколькими механизмами. Одним из них является влияние нарушения тиреоидного статуса на

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
ДКА у детей при манифестации СД 1-го типа в зависимости от наличия сопутствующих АИТЗ и нарушения тиреоидной функции
Table 1
DKA in children at the onset of T1D, depending on the presence of concomitant AITD and thyroid dysfunction

Характеристики	СД 1-го типа	АПС 3а типа					Статистическая значимость отличий
		все	с развитием АИТЗ после выявления СД 1-го типа	с наличием АИТЗ на момент манифестации СД 1-го типа			
				все	с наличием дисфункции ЩЖ	с дисфункцией ЩЖ в стадии декомпенсации	
n	89	48	19	29	17	14	–
Пол: – мальчики, n (%) – девочки, n (%)	51 (57,3) 38 (42,7)	17 (35,4) 31 (64,6)	5 (26,3) 14 (73,7)	12 (41,4) 17 (58,6)	6 (35,3) 11 (64,7)	4 (28,6) 10 (71,4)	χ^2_{1-2}=5,98 p_{1-2}=0,015 $F_{дв1-3}$=0,06 p_{1-3}=0,022
Возраст на момент манифестации СД 1-го типа, лет	7,8 (4,9; 10,4)	8,0 (4,9; 11,7)	5,0 (2,8; 8,3)	10,1 (6,8; 13,7)	9,8 (5,6;11,7)	9,5 (5,2; 11,5)	U_{1-3}=580,0 p_{1-3}=0,033
Частота ДКА, n (%)	**30/89 (33,7)**	20/48 (41,7)	8/19 (42,1)	12/29 (41,4)	10/17 (58,8)	**9/14 (64,3)**	$F_{дв1-6}$=0,05 p_{1-6}=0,039
Частота ДКА среди детей младше 5 лет, n (%)	14/23 (60,9%)	7/13 (53,8%)	4/9 (44,4%)	3/4 (75,0%)	2/3 (66,7%)	2/3 (66,7%)	–
Частота ДКА среди детей старше 5 лет, n (%)	**16/66 (24,2)**	13/35 (37,1)	4/10 (40,0)	9/25 (36,0)	**8/14 (57,1)**	**7/11 (63,6)**	$\chi^{2И}_{1-5}$=4,49 p_{1-5}=0,034; $\chi^{2И}_{1-6}$=5,23 p_{1-5}=0,022
Частота тяжелого ДКА, n (%)	**6/89** (6,7)	4/48 (8,3)	4/19 (21,1)	0	0	0	$F_{дв1-3}$=0,04 p=0,073
Частота тяжелого ДКА среди детей младше 5 лет, n (%)	**1/23 (4,3)**	**4/13 (28,6)**	**4/9 (44,4)**	0	0	0	$F_{дв1-2}$=0,13 p_{1-2}=0,047; $F_{дв1-3}$=0,25 p_{1-3}=0,015
Частота тяжелого ДКА среди детей старше 5 лет, n (%)	5/66 (7,6)	0	0	0	0	0	–

чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Гормоны ЩЖ стимулируют усвоение глюкозы периферическими тканями и усиливают воздействие инсулина на транспорт глюкозы в клетки. Следовательно, у пациентов с гипотиреозом может нарушаться инсулинозависимый клиренс глюкозы [22]. С другой стороны, избыток тиреоидных гормонов повышает выработку глюкозы за счет гликолиза и глюконеогенеза, усиливает всасывание ее в кишечнике, снижает уровень инсулина в сыворотке крови путем увеличения почечной экскреции. В результате на фоне тиреотоксикоза развивается инсулинопения и инсулинорезистентность, что приводит к подавлению гормоночувствительной липазы, расщеплению жиров, окислению жирных кислот с образованием кетонов. Эти метаболические нарушения в совокупности способствуют прогрессированию гипергликемии и ДКА [23, 24].

В свою очередь, декомпенсация углеводного обмена и метаболический ацидоз могут сопровождаться нарушением тиреоидного статуса. Описаны различные

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

изменения гормональных показателей оси «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» в ответ на метаболический стресс, определяемые как «синдром нетиреоидных заболеваний» [25]. Предполагают, что угнетение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и снижение конверсии Т4 в Т3 являются адаптивной реакцией, снижающей чрезмерные энергетические затраты. Однако у пациентов с СД 1-го типа этот процесс способен усугублять резистентность к инсулину и формировать порочный круг. Повышение уровня ТТГ может быть результатом физиологического ответа системы «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ», аналогичным реакции пациентов без СД при различных острых заболеваниях [25].

Еще одним аспектом, объясняющим ассоциацию нарушений тиреоидной функции с ДКА у пациентов с дебютом СД 1-го типа, являются связанные с более выраженными признаками аутоиммунного поражения полиморфизмы ряда генов, регулирующих иммунный ответ [22]. Нами установлено, что комбинация генотипов по полиморфизмам rs231775 гена CTLA-4 и rs2476601 гена PTPN22, содержащих хотя бы один минорный аллель по каждому из локусов, ассоциирована с более высокой частотой ДКА при манифестации СД 1-го типа в объединенной группе пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа (ОШ=2,78 (1,29–5,96), p=0,008) (табл. 2). Ранее нами было показано, что носительство данной комбинации генотипов связано с повышенной вероятностью развития АПС 3а типа у детей с СД 1-го типа в белорусской популяции (ОШ=2,35 (1,12–4,95), p=0,023) [26].

Обращает на себя внимание более высокая частота тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с манифестацией СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим развитием АИТ3 по сравнению с пациентами с изолированным СД 1-го типа аналогичного возраста (44,4% против 4,3%, p=0,015) (табл. 1). Схожие результаты были описаны K. Kakleas и соавт. (2020), которые установили ассоциацию тяжелого ДКА в дебюте СД 1-го типа с повышенной вероятностью развития АИТ3 (ОШ=5,34 (1,90–15,1)), целиакии (ОШ=5,83 (1,19–28,6)) и аутоиммунного гастрита (13,1 (1,22–140,0)) в будущем, однако в указанной работе такая связь была обнаружена вне зависимости от возраста [1].

Таблица 2
Влияние комбинированных генотипов rs231775 CTLA-4$_{AG+GG}$ / rs2476601 PTPN22$_{CT+TT}$ на предрасположенность к ДКА у детей при манифестации СД 1-го типа
Table 2
The effect of combined genotypes rs231775 CTLA-4$_{AG+GG}$ / rs2476601 PTPN22$_{CT+TT}$ on the predisposition to DKA at the onset of T1D in children

	rs231775 CTLA-4$_{AG+GG}$ / rs2476601 PTPN22$_{CT+TT}$ + n (%)	rs231775 CTLA-4$_{AG+GG}$ / rs2476601 PTPN22$_{CT+TT}$ – n (%)	ОШ (95% ДИ)	Статистическая значимость отличий
АПС 3а типа (n=48): – ДКА+ – ДКА–	 11 (55,0) 9 (45,0)	 9 (32,1) 19 (67,9)	 2,58 (0,79–8,44)	$\chi^{2Й}$ =1,66, p=0,198
СД 1-го типа (n=89): – ДКА+ – ДКА–	 10 (52,6) 9 (47,4)	 20 (28,6) 50 (71,4)	 2,78 (0,98–7,85)	$\chi^{2Й}$=2,87, p=0,090
Объединенная группа (n=137): – ДКА+ – ДКА–	 21 (53,8) 18 (46,2)	 29 (29,6) 69 (70,4)	 2,78 (1,29–5,96)	**χ^2=7,08, p=0,008**

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Вероятно, полигландулярное аутоиммунное поражение, тяжелый ДКА и ранний возраст манифестации СД 1-го типа могут отражать более агрессивный эндотип заболевания [1]. Понятие «эндотип» возникло в связи с гетерогенностью СД 1-го типа, о чем свидетельствует значительная вариабельность генетических маркеров и островковых аутоантител, возраста проявления и скорости прогрессирования заболевания, осложнений и реакции на лечение, предрасположенности к сочетанной аутоиммунной патологии [27]. Установлено, что ДКА при манифестации СД 1-го типа ассоциирован с более агрессивным эндотипом заболевания [28].

С другой стороны, в последние годы активно изучается связь ацидоза с иммунным ответом, воспалением и опухолевым микроокружением [29]. Известно, что иммунные клетки экспрессируют сенсоры pH, которые активируются внеклеточным H^+ и играют важную роль в координации реакций тканей на изменения гомеостаза. Эти сенсоры включают в себя протон-чувствительные ионные каналы (ASIC), рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), каналы с транзиторным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) и рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR), – сенсор внеклеточной щелочной среды [29]. Например, ASIC1 представляет собой белковый комплекс катионных каналов, который активируется при низком pH и транспортирует внутрь клетки ионы Na^+ и Ca^{2+}. ASIC1 играет ключевую роль в активации воспалительных клеток, таких как макрофаги, дендритные, плазматические, тучные клетки, центральная микроглия, эозинофилы, нейтрофилы, B- и T-лимфоциты [30]. Протон-чувствительные рецепторы, связанные с G-белком, включая GPR65, блокируют связывание фактора транскрипции CREB с комплексом NF-κB, ограничивая провоспалительные реакции. Нормальная передача сигналов через GPR65 при низком pH подавляет избыточное высвобождение воспалительных цитокинов из иммунных клеток [31]. Анализ общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявил связь между GPR65 и различными воспалительными заболеваниями (язвенным колитом, болезнью Крона, астмой) и аутоиммунными поражениями, такими как рассеянный склероз [29]. Таким образом, нельзя исключить, что нарушение регуляции иммунной системы, вызванное низким уровнем pH, может повышать вероятность развития аутоиммунных заболеваний.

Для оценки взаимосвязи между наличием сопутствующих АИТЗ, нарушений тиреоидной функции и особенностями частичной ремиссии СД 1-го типа в течение первого года после манифестации заболевания пациенты с АПС 3а типа были разделены на подгруппы:

1) с развитием АИТЗ более чем через 1 год после выявления СД 1-го типа (n=18, из них все с АИТ);
2) с наличием АИТЗ на момент манифестации СД 1-го типа или их развитием в течение последующего года (n=30, из них 28 – с АИТ, 2 – с болезнью Грейвса). В этой подгруппе дополнительно проанализированы данные пациентов с нарушением тиреоидной функции при дебюте СД 1-го типа или в течение первых 12 месяцев после него (n=21, из них 18 – с гипотиреозом, 3 – с тиреотоксикозом).

Характеристики исследуемых групп приведены в табл. 3.

У пациентов с АПС 3а типа и нарушением функции ЩЖ отмечены более высокие СДИ и показатели $HbA1c_{скорр. по СДИ}$ через 12–15 месяцев после манифестации диабета по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (табл. 3). В литературе не найдено работ по изучению особенностей периода частичной ремиссии СД

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Характеристики частичной ремиссии СД 1-го типа у детей в зависимости от наличия сопутствующего АИТ3 и нарушения тиреоидной функции
Table 3
Characteristics of partial remission of T1D in children, depending on the presence of concomitant AITD and thyroid dysfunction

Характеристики	СД 1-го типа	АПС 3а типа				Статистическая значимость отличий
		все	с развитием АИТ3 более чем через 1 год после манифестации СД 1-го типа	с наличием АИТ3 на момент манифестации СД 1-го типа или их развитием в течение 1 года		
				все	с дисфункцией ЩЖ	
n	89	48	18	30	21	–
Пол: – мальчики, n (%) – девочки, n (%)	51 (57,3) 38 (42,7)	17 (35,4) 31 (64,6)	4 (28,6) 14 (71,4)	12 (40,0) 18 (60,0)	8 (38,1) 13 (61,9)	χ^2_{1-2}=5,98, p_{1-2}=0,015; $F_{дв1-3}$=0,07, p_{1-3}=0,009
Возраст на момент манифестации СД 1-го типа, лет	**7,8 (4,9; 10,4)**	8,0 (4,9; 11,8)	**5,0 (2,8; 7,0)**	**10,4 (6,8; 13,8)**	9,8 (5,36;11,7)	**U_{1-3}=492,0 p_{1-3}=0,010 U_{1-4}=981,5 p_{1-4}=0,007**
HbA1c через 3–6 месяцев, %	6,50 (5,80; 7,10)	6,50 (5,90; 7,30)	6,50 (5,60; 7,30)	6,50 (6,20; 7,00)	6,70 (6,30; 7,10)	p>0,05
СДИ через 3–6 месяцев, ед/кг	0,47 (0,29; 0,58)	0,48 (0,25; 0,61)	0,50 (0,34; 0,75)	0,41 (0,24; 0,54)	0,45 (0,26; 0,57)	p>0,05
$HbA1c_{скорр. по СДИ}$ через 3–6 месяцев	8,20 (7,48; 9,22)	8,50 (7,39; 9,67)	8,68 (8,40; 10,80)	8,20 (7,36; 9,33)	8,77 (7,79; 9,59)	p>0,05
Доля пациентов с частичной ремиссией СД через 3–6 месяцев, n (%)	61/89 (68,5)	33/47 (70,2)	10/17 (58,8)	22/30 (73,3)	13/21 (61,9)	p>0,05
HbA1c через 12–15 месяцев, %	7,10 (6,30; 7,80)	7,40 (6,50; 8,50)	7,50 (6,50; 8,50)	7,30 (6,60; 8,20)	7,50 (6,50; 8,35)	p>0,05
СДИ через 12–15 месяцев, ед/кг	**0,64 (0,53; 0,75)**	0,68 (0,58; 0,83)	0,67 (0,58; 0,79)	0,68 (0,59; 0,83)	**0,81 (0,65; 0,92)**	**U_{1-5}=493,0 p_{1-5}=0,002**
$HbA1c_{скорр. по СДИ}$ через 12–15 месяцев	**9,74 (8,71; 10,65)**	10,06 (9,23; 11,26)	10,11 (9,67; 10,93)	10,06 (9,23; 11,26)	**10,19 (9,92; 11,36)**	**U_{1-5}=626,0 p_{1-5}=0,039**
Доля пациентов с частичной ремиссией СД через 12–15 месяцев, n (%)	30/89 (33,7)	10/47 (21,3)	4/18 (22,2)	6/29 (20,7)	3/20 (15,0)	p>0,05

1-го типа у пациентов с полигландулярной аутоиммунной патологией. Полученные нами данные свидетельствуют о более интенсивной потере остаточной секреции инсулина в этой подгруппе пациентов. Можно предположить более агрессивный эндотип заболевания у детей с одновременным аутоиммунным поражением и нарушением функции 2 эндокринных желез по сравнению с изолированным СД 1-го типа.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

■ ВЫВОДЫ

1. У детей с АПС 3а типа с декомпенсацией тиреоидной функции на момент манифестации СД 1-го типа отмечена более высокая частота ДКА по сравнению с пациентами с изолированным СД 1-го типа (ОШ=3,54 (1,09–11,50), p=0,039), особенно в возрастной категории старше 5 лет (ОШ=5,47 (1,42–21,12), p=0,022). Установленная закономерность может свидетельствовать о негативном влиянии нарушения тиреоидного статуса на метаболический контроль. Дополнительным фактором, связанным с тяжелым течением СД 1-го типа и АИТ3, является полиморфизм ряда генов, регулирующих иммунный ответ. Выявлены комбинированные генотипы rs231775 CTLA-4_{AG+GG} / rs2476601 PTPN22 $_{CT+TT,}$ являющиеся общим фактором риска ДКА при манифестации СД 1-го типа (ОШ=2,78 (1,29–5,96), p=0,008) и сопутствующих АИТ3 (ОШ=2,35 (1,12–4,95), p=0,023).
2. Отмечена более высокая распространенность тяжелого ДКА у детей с АПС 3а типа с манифестацией СД 1-го типа в возрасте младше 5 лет и последующим формированием АИТ3 по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа. Полученные результаты могут быть связаны с более агрессивным эндотипом заболевания и, как следствие, предрасположенностью к полигландулярному поражению. Учитывая роль pH в функционировании и регуляции иммунной системы, нельзя исключить значение тяжелого метаболического ацидоза при дебюте СД 1-го типа в качестве фактора риска развития сопутствующих аутоиммунных заболеваний.
3. У пациентов с сочетанием СД 1-го типа и АИТ3, которые сопровождались нарушением тиреоидной функции в течение первого года после манифестации СД 1-го типа, отмечены более высокие СДИ (0,81 (0,65; 0,92) ед/кг) и показатели $HbA1c_{скорр. по СДИ}$ (10,19 (9,92; 11,36)) через 12–15 месяцев после выявления заболевания по сравнению со сверстниками с изолированным СД 1-го типа (0,65 (0,53; 0,75) ед/кг, p=0,002 и 9,74 (8,71; 10,65), p=0,039 соответственно). Полученные нами данные показывают, что сочетанный активный аутоиммунный процесс в ЩЖ с нарушением ее функции ассоциирован с более быстрой прогрессией СД 1-го типа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kakleas K, Basatemur E, Karavanaki K. Association between severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis and multiple autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus: a study from a greek tertiary centre. *Can J Diabetes*. 2021;45(1):33–38. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.05.003
2. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease-the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213
3. Lah Tomulić K, Matko L, Verbić A, et al. Epidemiologic characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in a pediatric intensive care unit in a 10-year-period: single centre experience in Croatia. *Medicina (Kaunas).* 2022 May;58(5):638. doi: 10.3390/medicina58050638
4. Vicinanza A, Messaaoui A, Tenoutasse S, et al. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(5):584–593. doi: 10.1111/pedi.12864
5. Bogale KT, Hale DE, Schaefer E, et al. Prevalence and factors associated with diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Central Pennsylvania. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(2):e00186. doi: 10.1002/edm2.186
6. Benouda S, Ziani I, Imane Assarra I, et al. Predictive factors of diabetic ketoacidosis in patients with newly onset type 1 diabetes: A single center study. *Diabetes Epidemiology and Management.* 2024;16:100231. doi: 10.1016/j.deman.2024.100231
7. Zucchini S, Bonfanti R, Schiaffini R, et al. Editorial: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: From epidemiological data to clinical aspects. *Front Pediatr.* 2023;11:1164946. doi: 10.3389/fped.2023.1164946
8. Kao KT, Islam N, Fox DA, et al. Incidence trends of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes in british Columbia, Canada. *J Pediatr.* 2020;221:165–173. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.069
9. Nwosu BU. Partial clinical remission of type 1 diabetes: the need for an integrated functional definition based on insulin-dose adjusted A1c and insulin sensitivity score. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:884219. doi: 10.3389/fendo.2022.884219

10. Boutsen L, Costenoble E, Pollé O, et al. Influence of the occurrence and duration of partial remission on short-term metabolic control in type 1 diabetes: the DIABHONEY pediatric study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188221145550. doi: 10.1177/20420188221145550
11. Yazidi M, Mahjoubi S, Oueslati I, et al. The remission phase in adolescents and young adults with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: prevalence, predicting factors and glycemic control during follow-up. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):222–228. doi: 10.20945/2359-3997000000456
12. Nwosu BU, Rupendu S, Zitek-Morrison E, et al. Pubertal lipid levels are significantly lower in youth with type 1 diabetes who experienced partial clinical remission. *J Endocr Soc.* 2019;3(4):737–747. doi: 10.1210/js.2019-00016
13. Nwosu BU, Zhang B, Ayyoub SS, et al. Children with Type 1 diabetes who experienced a honeymoon phase had significantly lower LDL cholesterol 5 years after diagnosis. *PloS One.* 2018;13:e0196912. doi: 10.1371/journal.pone.0196912
14. Niedzwiecki P, Pilacinski S, Uruska A, et al. Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1105–1111. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.002
15. Nwosu BU. The theory of hyperlipidemic memory of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:819544. doi: 10.3389/fendo.2022.819544
16. Nwosu BU. Partial clinical remission of type 1 diabetes mellitus in children: clinical applications and challenges with its definitions. *Eur Med J Diabetes.* 2019;4(1):89–98.
17. Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, et al. Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):307–315. doi: 10.1159/000479030
18. Max Andersen ML, Hougaard P, Porksen S, et al. Partial remission definition: validation based on the insulin dose-adjusted HbA1c (IDAA1C) in 129 Danish children with new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014 Nov;15(7):469–76. doi: 10.1111/pedi.12208
19. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(6):428–434. doi: 10.1111/pedi.12413
20. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
21. Shuhoub A, Aldrawani Z, Arab F. Assessment of thyroid function in Type 1 diabetic pediatric patients and it's relation severity. *Zagazig University Medical Journal.* 2022;28(6):1340–1345. doi: 10.21608/zumj.2020.39780.1926
22. Fatourechi A, Ardakani HM, Sayarifard F, et al. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(2):73–80. doi: 10.1297/cpe.26.73
23. Ahmad S, Yousaf A, Muhammad S, et al. Coexistence of diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis: a jeopardy of two endocrine emergencies. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e243534. doi: 10.1136/bcr-2021-243534
24. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):190–198. doi: 10.1159/000436964
25. Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, et al. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(6):701–707. doi: 10.1007/s40618-015-0248-0
26. Volkova NV, Aksenova EA, Yatskiu HA, et al. Effect of CTLA-4 and PTPN22 gene polymorphisms on predisposition to autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2024;36:159–171. (In Russian)
27. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):542–554. doi: 10.1038/s41574-023-00853-0
28. Poon SW, Tung JY, Wong WH, et al. Diabetic ketoacidosis in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: demographics, risk factors and outcome: an 11 year review in Hong Kong. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(9):1132–1140. doi: 10.1515/jpem-2022-0255
29. Hajjar S, Zhou X. pH sensing at the intersection of tissue homeostasis and inflammation. *Trends Immunol.* 2023;44(10):807–825. doi: 10.1016/j.it.2023.08.008
30. Wang Y, Hu X, Sun Y, et al. The role of ASIC1a in inflammatory immune diseases: a potential therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2022;13:942209. doi: 10.3389/fphar.2022.942209
31. Xie L, McKenzie CI, Qu X, et al. pH and proton sensor GPR65 determine susceptibility to atopic dermatitis. *J Immunol.* 2021;207(1):101–109. doi: 10.4049/jimmunol.2001363

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.009

Лим М.В. ✉, Улугова Х.Т.
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Влияние избыточной массы тела у детей на нарушение бронхиальной проходимости

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: оба автора внесли равноценный вклад в подготовку статьи.

Для цитирования: Лим М.В., Улугова Х.Т. Влияние избыточной массы тела у детей на нарушение бронхиальной проходимости. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(1):107–114. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.009

Подана: 09.10.2024
Принята: 19.02.2025
Контакты: korisarimi@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить влияние избыточной массы тела на показатели бронхиальной проходимости у детей, а также провести анализ взаимосвязи между параметрами состава тела и функцией внешнего дыхания.

Материалы и методы. Обследовано 100 детей в возрасте от 10 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы по 50 человек: группа с избыточной массой тела (ИМТ≥85-го перцентиля для возраста и пола) и контрольная группа с нормальной массой тела (ИМТ от 5-го до 85-го перцентиля для возраста и пола).

Результаты. Результаты нашего исследования демонстрируют значимые различия в функции внешнего дыхания между детьми с избыточной массой тела и детьми с нормальной массой тела. Дети с избыточной массой тела имели более низкие показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ и МОС на всех уровнях форсированного выдоха ($p<0,001$). Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между показателями состава тела и параметрами функции внешнего дыхания. Наиболее сильные отрицательные корреляции наблюдались между процентом телесного жира, висцерального жира и показателями спирометрии, особенно с ОФВ1 и ПСВ ($r=–0,84$; $r=–0,82$; $p<0,05$).

Заключение. Исследование показало, что дети с избыточной массой тела имеют значительно более низкие показатели функции внешнего дыхания по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Выявлена сильная корреляция между параметрами состава тела, особенно процентом висцерального жира, и показателями спирометрии. Полученные данные могут быть использованы для разработки профилактических мероприятий и программ лечения, направленных на улучшение функции легких у детей с избыточной массой тела.

Ключевые слова: избыточная масса, биоимпедансометрия, спирометрия, бронхиальная проходимость, дети

Lim M. ✉, Ulugova H.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

The Effect of Overweight in Children on Bronchial Patency Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: both authors contributed equally to the preparation of the article.

For citation: Lim M., Ulugova H. The Effect of Overweight in Children on Bronchial Patency Disorders. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):107–114. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.009

Submitted: 09.10.2024
Accepted: 19.02.2025
Contacts: korisarimi@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the effect of overweight on bronchial patency in children, as well as to analyze the relationship between body composition parameters and the function of external respiration.
Materials and methods. 100 children aged 10 to 14 years were examined, who were divided into two groups of 50 people: the overweight group (BMI≥85th percentile for age and gender) and the control group with normal body weight (BMI from 5th to 85th percentile for age and gender).
Results. The results of our study demonstrate significant differences in respiratory function between overweight and normal-weight children. Overweight children had lower levels of VVC, OFV1, OFV1/VVC, PSV and MOE at all levels of forced exhalation ($p<0.001$). Correlation analysis revealed significant correlations between body composition and respiratory function parameters. The strongest negative correlations were observed between the percentage of body fat, visceral fat and spirometry, especially with FEV1 and PSV ($r=-0.84$; $r=-0.82$; $p<0.05$).
Conclusion. The study showed that overweight children have significantly lower respiratory function compared to children with normal body weight. A strong correlation was found between body composition parameters, especially the percentage of visceral fat, and spirometry parameters. The data obtained can be used to develop preventive measures and treatment programs aimed at improving lung function in overweight children.
Keywords: overweight, bioimpedance measurement, spirometry, bronchial patency, children

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество детей и подростков с ожирением увеличилось в 4 раза за последние 3 десятилетия [1]. Эта тенденция вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку избыточная масса тела в детском возрасте не только повышает риск ожирения во взрослом возрасте, но и связана с рядом немедленных негативных последствий для здоровья, включая нарушения функции дыхательной системы [2].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Некоторые исследования показывают, что ожирение может приводить к снижению объема легких и ухудшению бронхиальной проходимости [3]. Механизмы этого влияния многообразны и включают как механические факторы (например, давление избыточной жировой ткани на диафрагму и грудную клетку), так и метаболические (системное воспаление, связанное с ожирением) [4]. Спирометрия является золотым стандартом для оценки функции внешнего дыхания и широко используется для диагностики и мониторинга различных респираторных заболеваний [5]. Однако интерпретация результатов спирометрии у детей с избыточной массой тела может быть затруднена из-за потенциального влияния жировой ткани на механику дыхания [6]. Повышенное загрязнение воздуха может усиливать бронхиальную обструкцию у пациентов с ожирением, воспаление, оксидативный стресс, гиперреактивность и снижение иммунной защиты дыхательных путей [7].

Комбинация спирометрии и биоимпедансометрии может предоставить ценную информацию о взаимосвязи между составом тела и функцией легких у детей. Несмотря на растущий объем исследований в этой области, многие аспекты взаимосвязи между избыточной массой тела и нарушением бронхиальной проходимости у детей остаются недостаточно изученными. В частности, несмотря на ряд исследований, указывающих на роль ожирения в возникновении бронхиальной астмы, недостаточно данных о корреляции между конкретными параметрами состава тела и показателями функции внешнего дыхания [8, 9], в этой связи цель настоящего исследования является актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния избыточной массы тела на показатели бронхиальной проходимости у детей, а также анализ взаимосвязи между параметрами состава тела и функцией внешнего дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и выборка: настоящее исследование представляет собой наблюдательное сравнительное исследование с поперечным срезом. Участники были выбраны из числа детей, приходивших на плановый осмотр в семейную поликлинику № 13 г. Самарканда в период с января 2023 по июль 2024 г. Всего в исследование включено 100 детей в возрасте от 10 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы по 50 человек: основная группа – дети с избыточной массой тела (ИМТ≥85-го перцентиля для возраста и пола) и контрольная группа – дети с нормальной массой тела (ИМТ от 5-го до 85-го перцентиля для возраста и пола).

Критерии включения: возраст от 10 до 14 лет, отсутствие острых заболеваний на момент обследования, информированное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие хронических заболеваний дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения (кроме ожирения), неврологические заболевания, а также отказ от участия в исследовании.

Методы:

1. Антропометрия и общеклинические параметры. У всех участников были измерены рост и вес с использованием стандартизированных методов. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: вес (кг) / рост^2 (м^2). Перцентили ИМТ

определялись с использованием нормативных таблиц для соответствующего возраста и пола [10].
2. Биоимпедансометрия. Для оценки состава тела использовался анализатор состава тела Atflee Smart Handbar Digital Body Weight Scale.
3. Спирометрия. Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью спирометра Contec SP 100 (Китай). Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [11, 12].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 26.0. Для сравнения количественных показателей между группами применялся t-критерий Стьюдента (для нормально распределенных данных) или U-критерий Манна – Уитни (для данных с ненормальным распределением). Для сравнения качественных показателей использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Пирсона (для нормально распределенных данных). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Все статистические тесты были двусторонними.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики участников представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по полу, возрасту и месту жительства ($p>0,05$). Однако, как и ожидалось, группа с избыточной массой тела имела значительно более высокие показатели веса и ИМТ ($p<0,001$).

Результаты анализа состава тела с помощью биоимпедансометрии представлены в табл. 2. Анализ данных показал значительные различия в составе тела между группами.

У детей с избыточной массой тела наблюдался достоверно более высокий процент общего, подкожного и висцерального жира ($p<0,001$). В то же время у них был значительно меньший процент мышечной массы, воды в организме и скелетных

Таблица 1
Основные характеристики сравниваемых групп
Table 1
Main characteristics of the compared groups

Параметр	Группа с избыточной массой тела (n=50)	Контрольная группа (n=50)	p-значение
Пол (м/д), n (%)	27 (54%) / 23 (46%)	25 (50%) / 25 (50%)	>0,5
Возраст, лет	12,3±0,3	11,9±0,3	>0,2
Место жительства (город/село), n (%)	38 (76%) / 12 (24%)	35 (70%) / 15 (30%)	>0,2
Рост, см	156,4±5,2	152,7±6,1	>0,5
Вес, кг	68,5±2,3	45,2±1,7	<0,001
ИМТ, кг/м^2	27,8±1,1	19,3±0,7	<0,001
ЧСС, уд/мин	82,7±2,1	76,4±1,8	<0,05
ЧДД, в мин	20,3±0,5	18,5±0,4	<0,01

Примечание: p – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как M±m или абсолютное число (процент).

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей биоимпедансометрии у пациентов сравниваемых групп
Table 2
Comparative characteristics of bioimpedance measurements in patients of the compared groups

Параметр	Группа с избыточной массой тела (n=50)	Контрольная группа (n=50)	p-значение
Общий жир, %	32,7±1,1	21,4±0,9	<0,001
Мышечная масса, %	32,1±1,4	38,6±1,2	<0,001
Подкожный жир, %	25,3±0,8	16,8±0,5	<0,001
Висцеральный жир, %	7,4±0,2	4,6±0,1	<0,001
Вода, %	52,3±1,8	58,7±1,9	<0,001
Скелетные мышцы, %	28,4±1,2	33,9±1,0	<0,001

Примечание: p – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как M±m.

мышц (p<0,001). Эти различия отражают характерные изменения состава тела при ожирении и могут иметь важное значение для функции дыхательной системы.

Результаты оценки функции внешнего дыхания с помощью спирометрии представлены в табл. 3.

Результаты спирометрии показали, что дети с избыточной массой тела имели значительно более низкие показатели функции внешнего дыхания по сравнению с контрольной группой. Все исследованные параметры (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ, МОС25, МОС50, МОС75) были достоверно ниже в группе с избыточной массой тела (p<0,01 для всех параметров). Особенно выраженные различия наблюдались в показателях, отражающих проходимость дыхательных путей (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ, МОС), что может указывать на наличие обструктивных изменений у детей с избыточной массой тела.

Для оценки взаимосвязи между показателями состава тела и функцией внешнего дыхания был проведен корреляционный анализ у пациентов группы с избыточной массой тела. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей спирометрии в сравниваемых группах
Table 3
Comparative characteristics of spirometry indicators in the compared groups

Параметр	Группа с избыточной массой тела (n=50)	Контрольная группа (n=50)	p-значение
ФЖЕЛ, % от должного	92,7±1,2	98,4±1,0	<0,001
ОФВ1, % от должного	88,3±1,1	96,8±1,5	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	79,6±1,0	84,2±0,9	<0,001
ПСВ, % от должного	85,9±1,5	94,7±1,1	<0,001
МОС25, % от должного	82,4±1,6	92,3±1,8	<0,001
МОС50, % от должного	78,1±2,0	89,6±1,5	<0,001
МОС75, % от должного	73,5±2,1	86,9±1,4	<0,001

Примечание: p – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как M±m.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 4
Корреляционная связь между показателями биоимпедансометрии и спирометрии в группе с избыточной массой тела
Table 4
Correlation between bioimpedance and spirometry in the overweight group

Параметр биоимпедансометрии	ФЖЕЛ	ОФВ1	ОФВ1/ФЖЕЛ	ПСВ	МОС 25	МОС 50	МОС 75
ИМТ	–0,64*	–0,82*	–0,7*	–0,76*	–0,72*	–0,78*	–0,74*
Телесный жир, %	–0,76*	–0,9*	–0,78*	–0,84*	–0,8*	–0,86*	–0,82*
Мышечная масса, %	0,58	0,68*	0,62*	0,66*	0,6	0,64*	0,62
Подкожный жир, %	–0,7*	–0,84*	–0,74*	–0,8*	–0,76*	–0,82*	–0,78*
Висцеральный жир, %	–0,8*	–0,94*	–0,84*	–0,9*	–0,86*	–0,92*	–0,88*
Вода, %	0,66*	0,76*	0,7*	0,74*	0,7*	0,72*	0,68*
Скелетные мышцы, %	0,62	0,72*	0,66*	0,7*	0,64*	0,68*	0,66*

Примечание: * достоверность различий p<0,05.

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между показателями состава тела и параметрами функции внешнего дыхания. Наиболее сильные отрицательные корреляции наблюдались между процентом телесного, висцерального жира и показателями спирометрии, особенно с ОФВ1 и ПСВ. Напротив, процент мышечной массы, воды в организме и скелетных мышц показал положительную корреляцию с параметрами функции внешнего дыхания. Эти результаты подтверждают гипотезу о негативном влиянии избыточной жировой массы на функцию легких у детей.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования демонстрируют значимые различия в функции внешнего дыхания между детьми с избыточной массой тела и детьми с нормальной массой тела. Дети с избыточной массой тела имели более низкие показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ и МОС на всех уровнях форсированного выдоха. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, проведенных в других странах.

Например, в метаанализе Forno et al. [13], проведенном на выборке из различных исследований с 2005 по 2017 г., было обнаружено, что увеличение ИМТ ассоциировано со снижением ОФВ1 и ФЖЕЛ. Авторы отметили, что эта связь значимо отличалась при сравнении взрослого и детского населения. В нашем исследовании мы изучали детскую популяцию, в которой обнаружили значимые различия.

Особенно сильная отрицательная корреляция наблюдалась между процентом висцерального жира и показателями спирометрии. Эти данные частично согласуются с результатами исследования Park et al. [14], которые обнаружили, что ИМТ, общее ожирение более тесно связаны с нарушением функции легких, в отличие от висцерального ожирения.

Мы обнаружили положительную корреляцию между процентом мышечной массы и параметрами спирометрии. Это в некоторой мере согласуется с результатами исследования Lazarus et al. [15], в этом исследовании распределение жира в организме оказывает независимое влияние на вентиляционную функцию после корректировки на общее ожирение у мужчин.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Важно отметить, что дети с избыточной массой тела имели более низкие показатели ОФВ1/ФЖЕЛ, что может указывать на наличие обструктивных изменений в дыхательных путях. Это согласуется с исследованием Forno et al. [16], которые обнаружили, что ожирение связано с повышенным риском астмы и бронхиальной гиперреактивности у детей.

Наблюдалось значительное снижение показателей MOC25, MOC50 и MOC75 у детей с избыточной массой тела. Эти параметры отражают проходимость мелких дыхательных путей и могут быть ранними маркерами обструктивных изменений. Подобные результаты были получены в исследовании Han et al. [17], которые показали, что ожирение у детей связано с нарушением функции мелких дыхательных путей даже при отсутствии клинических симптомов астмы.

Механизмы, лежащие в основе нарушения функции легких у детей с избыточной массой тела, вероятно, многофакторны. По мнению ряда авторов, механическое воздействие избыточной жировой ткани на грудную клетку и диафрагму может ограничивать их подвижность, что приводит к снижению легочных объемов [18], а системное воспаление, характерное для ожирения, может способствовать развитию воспаления в дыхательных путях, приводя к их сужению и повышенной реактивности [19].

■ ВЫВОДЫ

1. Исследование показало, что дети с избыточной массой тела имеют значительно более низкие показатели функции внешнего дыхания по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Выявлена сильная корреляция между параметрами состава тела, особенно процентом висцерального жира, и показателями спирометрии. Эти результаты подчеркивают важность контроля массы тела у детей для поддержания здоровья дыхательной системы.
2. Полученные данные могут быть использованы для разработки профилактических мероприятий и программ лечения, направленных на улучшение функции легких у детей с избыточной массой тела. Кроме того, результаты исследования указывают на необходимость регулярного мониторинга функции легких у детей с ожирением даже при отсутствии клинических симптомов респираторных заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Obesity and overweight*. 2021 [cited 2024 Sep 26]. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
2. Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):123–130.
3. Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):149–160.
4. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755–767.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338.
6. Boran P, Tokuc G, Pisgin B, et al. Impact of obesity on ventilatory function. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):171–176.
7. Lim M.V., Rizaev J.A., Shavazi N.M. Impact of inhaled air properties on the course of broncho-obstructive syndrome in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(1):183–185. (in Russian)
8. Chen Y, Dong G, Lin K, Lee Y. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):222–231.
9. Peters U., Dixon A. E., Forno E. Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2018;141(4):1169–1179.
10. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002;(246):1–190.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

11. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88.
12. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–1343.
13. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):570–581.e10.
14. Park JE, Chung JH, Lee KH, Shin KC. The effect of body composition on pulmonary function. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012;72(5):433–440.
15. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997;111(4):891–898.
16. Forno E, Han YY, Libman IM, et al. Adiposity and asthma in a nationwide study of children and adults in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):322–330.
17. Han YY, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(1):32–39.
18. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206–211.
19. Lim M.V., Rizaev J.A., Shavazi N.M. Risk factors for the development of recurrent course of broncho-obstructive syndrome in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(1):185–187. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.010
УДК 616-053.2

Синельникова А.Г.[1] ✉, Синельников Р.И.[2], Сависько А.А.[1], Сависько Ан.А.[1], Павленко В.Д.[1]
[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
[2] Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Гипертрофия небных миндалин у детей: состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: сбор данных, анализ, интерпретация данных – Синельникова А.Г., Синельников Р.И.; критический пересмотр интеллектуального содержания – Сависько А.А., Сависько Ан.А.; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Павленко В.Д.

Для цитирования: Синельникова А.Г., Синельников Р.И., Сависько А.А., Сависько Ан.А., Павленко В.Д. Гипертрофия небных миндалин у детей: состояние проблемы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(1):115–121. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.010

Подана: 29.10.2024
Принята: 14.02.2025
Контакты: pediatr_sinelnikova@mail.ru

Резюме

Цель. Провести анализ литературы на тему гипертрофии небных миндалин у детей, оценить ее распространенность, причины развития, клинические проявления и методы лечения.
Материалы и методы. Для поиска были использованы базы данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, The Cochrane Library, РИНЦ. Поиск проводили по ключевым словам: «tonsillar hypertrophy», «adenotonsillar hypertrophy», «tonsilen largemen», «pediatric tonsil larhypertrophy», «tonsil hypertrophy treatment», «гипертрофия миндалин», «тонзиллэктомия». Учитывая, что большинство найденных работ освещают проблему гипертрофии лимфоглоточного кольца в целом, а публикации на тему изолированного увеличения небных миндалин достаточно редки, для анализа использованы статьи за последние 20 лет, а также фундаментальные труды авторитетных авторов. Из поиска исключены клинические случаи, статьи, в которых гипертрофия миндалин рассматривалась в совокупности с гипертрофией аденоидов, повторяющиеся статьи, исследования, не прошедшие оценку качества по шкале Jadad.
Результаты. Предоставлены актуальные данные по распространенности патологии, механизмам и причинам гипертрофии тонзиллярной ткани. Поднят вопрос об отсутствии стандартных диагностических показателей гипертрофии небных миндалин. Приведены исследования о влиянии патологии на организм детей, а также статьи, оценивающие эффективность тонзиллэктомии.
Заключение. Обзор литературы показал высокую распространенность патологии, ее значимое влияние на развитие детей и эффективность хирургических методов лечения по сравнению с консервативными.
Ключевые слова: гипертрофия миндалин, дети, лечение, тонзиллэктомия, тонзиллотомия

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Sinelnikova A.[1] ✉, Sinelnikov R.[2], Savisko A.[1], Savisko An.[1], Pavlenko V.[1]
[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
[2] Regional Consulting and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

Hypertrophy of the Palatine Tonsils in Children: State of the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: data collection, analysis, interpretation of data – Sinelnikova A., Sinelnikov R.; critical revision of intellectual content – Savisko A., Savisko An.; final approval of the version of the article for publication – Pavlenko V.

For citation: Sinelnikova A., Sinelnikov R., Savisko A., Savisko An., Pavlenko V. Hypertrophy of the Palatine Tonsils in Children: State of the Problem. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):115–121. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.010

Submitted: 29.10.2024
Accepted: 14.02.2025
Contacts: pediatr_sinelnikova@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze the literature on the topic of hypertrophy of the palatine tonsils in children, to assess its prevalence, causes of development, clinical manifestations and treatment methods.
Materials and methods. Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, The Cochrane Library, RSCI databases were used for the search using the keywords "tonsillar hypertrophy", "adenotonsillar hypertrophy", "tonsil enlargemen", "pediatric tonsillar hypertrophy", "tonsil hypertrophy treatment", "tonsillar hypertrophy", "tonsillectomy." Considering that most of the found works highlight the problem of hypertrophy of the lymphopharyngeal ring as a whole, and publications on the topic of isolated enlargement of the palatine tonsils are quite rare, articles from the last 20 years, as well as fundamental works by reputable authors, were used for analysis. Clinical cases, articles in which tonsillar hypertrophy was considered in conjunction with adenoid hypertrophy, repetitive articles, and studies that did not pass the quality assessment on the Jadad scale are excluded from the search.
Results. Up-to-date data on the prevalence of pathology, mechanisms and causes of tonsillar tissue hypertrophy are provided. The issue of the absence of standard diagnostic indicators of hypertrophy of the palatine tonsils has been raised. There are studies on the effect of pathology on the body of children, as well as articles evaluating the effectiveness of tonsillectomy.
Conclusion. A review of the literature showed a high prevalence of pathology, its significant impact on the development of children and the effectiveness of surgical methods of treatment over conservative ones.
Keywords: hypertrophy of the tonsils, children, treatment, tonsillectomy, tonsillotomy

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов лимфоглоточного кольца – распространенная патология детского возраста. При этом в практическом здравоохранении часто приходится решать вопрос касательно выбора тактики лечения этих пациентов [1, 2].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Проблема гипертрофии небных миндалин рассматривается чаще всего в совокупности с гипертрофией аденоидов, что затрудняет оценку распространенности каждой из патологий по отдельности. К тому же на сегодняшний день не существует единых диагностических критериев гипертрофии, что затрудняет лечебную тактику. Механизмы гипертрофии до конца не изучены, имеются лишь некоторые теории, в то время как влияние патологии на детский организм обширно и может значимо ухудшать качество жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ литературы на тему гипертрофии небных миндалин у детей, оценить ее распространенность, причины развития, клинические проявления и методы лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен анализ данных литературы на тему гипертрофии небных миндалин у детей. Для поиска были использованы базы данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, The Cochrane Library, РИНЦ. Поиск проводили по ключевым словам «tonsillar hypertrophy», «adenotonsillar hypertrophy», «tonsilen largemen», «pediatric tonsillar hypertrophy», «tonsil hypertrophy treatment», «гипертрофия миндалин», «тонзиллэктомия». Учитывая редкость публикаций на тему изолированного увеличения небных миндалин, для анализа использованы статьи за последние 20 лет, а также фундаментальные труды авторитетных авторов. Из поиска исключены клинические случаи, статьи, в которых гипертрофия миндалин рассматривалась в совокупности с гипертрофией аденоидов, повторяющиеся статьи, некоторые исследования, не прошедшие оценку качества по шкале Jadad.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные литературы о распространенности гипертрофии небных миндалин очень скудны и неоднородны [3, 4]. В основном данные сосредоточены на распространенности гипертрофии глоточной миндалины, которая в зависимости от возраста составляет от 2,3 до 90% [5–8].

В состав кольца входят следующие структуры: глоточная миндалина, трубные миндалины, небные миндалины, язычная миндалина [9].

Наибольший интерес в клинической практике педиатров и отоларингологов представляют небные и глоточная миндалины, иммунологическая функция которых приводит к их быстрому росту в первые годы жизни, за счет гипертрофии тканей. Глоточная и небная миндалины обычно достигают своего максимального размера к 6 годам и периоду полового созревания соответственно. По истечении этого срока происходит инволюция за счет увеличения выработки фиброзной ткани и в конечном итоге жировой атрофии, обычно к 8–10 годам и взрослому возрасту соответственно [10].

Причины гипертрофии

Механизмы, лежащие в основе гипертрофии аденотонзилляров, в настоящее время до конца не изучены. Существуют теории, включающие генетическую

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

предрасположенность, инфекции, воздействие окружающей среды и аномальные иммунные реакции [11, 12].

Известно, что дети с увеличенными аденоидами и/или небными миндалинами часто имеют в анамнезе рецидивирующие вирусные или бактериальные инфекции верхних дыхательных путей [13, 14].

Увеличению лимфоидной ткани может способствовать хроническое воспаление верхних дыхательных путей, вызванное аллергией, воздействием вредных веществ и табачного дыма [15].

Изредка дети рождаются с необычно большими аденоидами и/или небными миндалинами. Считается, что у таких детей имеется генетический фактор или другой внутриутробный стимул гипертрофии лимфоидной ткани [16].

У детей с черепно-лицевыми аномалиями носоглотка и ротоглотка могут иметь небольшие размеры, поэтому даже нормальное количество аденотонзиллярной ткани может вызвать у них серьезную обструкцию верхних дыхательных путей [17, 18].

Оценка степени гипертрофии

Не существует стандартных значений размеров или объемов, которые были бы приняты в качестве диагностических показателей гипертрофии аденотонзилляров.

Понятие гипертрофии используется в ситуациях, когда аденоиды и миндалины, по-видимому, занимают больше места в носоглотке, чем обычно.

Клиническое значение имеет не сам размер аденотонзиллярной ткани, а ситуация, при которой данное количество лимфоидной ткани вызывает симптомы обструкции дыхательных путей.

В русскоязычной литературе для оценки степени гипертрофии небных миндалин обычно используют классификацию Преображенского. Для этого расстояние между серединой свободного края передней дужки и условной вертикальной линией, проходящей через середину небного язычка, делят на три равные части. Первая степень увеличения диагностируется в случаях, когда миндалина занимает не более 1/3 латерального отдела зева, вторая степень – миндалина занимает латеральные 2/3 зева, третья степень гипертрофии – когда медиальная поверхность миндалины достигает условной срединной вертикальной линии [19].

Влияние гипертрофии на организм ребенка

Поскольку небные и глоточная миндалины гипертрофируются в результате отбора антигенов, у одних пациентов развиваются такие патологии, как хронический аденоидит или тонзиллит, у других – осложнения, связанные с анатомической непроходимостью рото- и носоглотки, такие как обструктивное апноэ сна из-за гипертрофии аденотонзилляров и рецидивирующий средний отит из-за гипертрофии аденоидов и непроходимости евстахиевой трубы [20].

Увеличение небных миндалин может быть причиной синдрома обструктивного апноэ сна, сопровождаться кашлем, ринолалией, приводить к задержке речевого развития, изменениям лицевого скелета, а также к развитию различных воспалительных процессов со стороны верхних дыхательных путей и в ряде случаев к их хронизации.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Постоянное дыхание через рот оказывает влияние на развитие лицевого скелета, в результате чего формируется так называемое аденоидальное лицо – удлиняется средняя часть лица, формируется открытый прикус. Таким образом, организм пытается приспособиться к обструкции дыхательных путей [21].

Наиболее распространенным симптомом у детей с гипертрофией аденотонзилляров является храп [22–24].

Хроническая обструкция дыхательных путей приводит к расстройствам сна – поверхностный сон, нерегулярное дыхание и апноэ. Хроническая гипоксия может привести к изменениям в поведении, повышенной возбудимости, агрессивному поведению, проблемам с концентрацией внимания, ограниченным возможностям в обучении [23], энурезу, предполагаемой причиной которого является нарушение ночной регуляции выброса антидиуретического гормона в связи с нарушениями быстрого сна (REM) [25, 26]. Также имеются данные о задержке роста у детей с гипертрофией аденотонзилляров [27–29]. Задержку роста связывают не только с расстройствами приема пищи и снижением аппетита, но и с аномальной регуляцией выброса гормона роста. Во время фазы быстрого сна у детей с обструктивным апноэ уровень гормона роста может быть серьезно нарушен [30].

Анализ эффективности хирургического лечения

Наиболее часто используемый способ лечения гипертрофии аденоидов и/или небных миндалин – оперативный. Аденотомия и тонзиллотомия – наиболее часто выполняемые операции в лор-отделениях детских стационаров не только в России [31, 32], но и в мире [33, 34].

Несомненным показанием к тонзиллэктомии у детей является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). При отсутствии лечения СОАС ассоциируется с широким спектром сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений [35–37].

До 40% детей с СОАС имеют поведенческие проблемы, которые включают энурез [38], гиперактивность, агрессию, тревогу, депрессию и соматизацию [39]. СОАС также связан с плохой успеваемостью в школе и снижением качества жизни [40].

Метаанализ [41] и отдельные исследования [42] показали, что тонзиллэктомия эффективна в устранении СОАС и улучшении качества жизни большинства детей.

Следующее показание к тонзиллэктомии – рецидивирующие стрептококковые тонзиллофарингиты: более 7 раз за последний год, более 5 раз в год за последние 2 года, 3 раза в год и более за последние три года [43–45].

Эффективность тонзиллэктомии при рецидивирующих инфекциях горла у детей была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании [43], результат которого показал снижение частоты и тяжести инфекций в течение 2 лет после операции. Обсервационные исследования показали улучшение качества жизни после тонзиллэктомии по поводу рецидивирующей или хронической боли в горле [46]. Эти дети после операции имели более редкие эпизоды инфекций, что привело в дальнейшем к уменьшению количества амбулаторно-поликлинических приемов.

Частые и/или тяжелые рецидивы стрептококковых тонзиллофарингитов у детей и подростков при наличии ряда осложнений, таких как множественная аллергия / непереносимость антибиотиков, эпизод перитонзиллярного абсцесса, указания в анамнезе на наличие ревматических заболеваний сердца, также являются показаниями к хирургическому лечению [47].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В ряде исследований доказано, что тонзиллэктомия является вариантом лечения и у детей с синдромом периодической лихорадки, афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (PFAPA), которые не поддаются консервативному лечению. Существуют разногласия относительно этой практики, поскольку PFAPA является доброкачественным и самоограничивающимся заболеванием, а тонзиллэктомия сопряжена с сопутствующими рисками [48, 49].

В настоящее время в ряде работ отечественных и зарубежных исследователей доказано, что тонзиллэктомия достаточно эффективна и при ряде других заболеваний и состояний, таких как злокачественная опухоль миндалины (или подозрение на злокачественность), неконтролируемые кровотечения из кровеносных сосудов миндалин, галитоз, резистентный к другим мерам, хронический тонзиллит, устойчивый к противомикробному лечению, выраженная гипертрофия миндалин, приводящая к дисфагии, а также хроническое носительство бета-гемолитического стрептококка группы А в глотке у ребенка, в анамнезе которого ревматическая болезнь сердца или тесный контакт с человеком, имеющим аналогичное заболевание [50–53].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал актуальность и высокую распространенность проблемы. Приведены данные о негативном влиянии патологии на качество жизни и развитие детского организма, требующие от специалистов первичного звена особого внимания, как со стороны отоларингологов, так и педиатров. Исследования показали, что хирургические методы на сегодняшний день остаются наиболее эффективными в лечении данной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bogomil'skii M.R. Adenoids. *Vestnik otorinolaringologii.* 2013;78(3):61–64. (in Russian)
2. Rusetsky Yu., Latysheva E., Spiranskaya O., Pashkova A., Malyavina U. The immunological consequences and risks of adenoidectomy. *Vestnik otorinolaringologii.* 2018;83(2):73–76. (in Russian)
3. Uijen J.H., Bindels P.J., Schellevis F.G., et al. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002–2008. *Scand J Prim Health Care.* 2011;29(2):75–9. doi: 10.3109/02813432.2011.569140
4. Kara C.O., Ergin H., Koçak G., et al. Prevalence of tonsillar hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;66(2):175–9.doi: 10.1016/s0165-5876(02)00247-1
5. Palchunov N. (ed.) *Otorhinolaryngology. National guidelines. 2nd edition.* M.: GEOTAR-Media, 2016. (in Russian)
6. Pereira L., Monyror J., Almeida F.T., et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:101–12. doi: 10.1016/ j.smrv.2017.06.001. Epub 2017, Jun 14.
7. Aydin S., Sanli A., Celebi O., et al. Prevalence of adenoid hypertrophy and nocturnal enuresis in primary school children in Istanbul, Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(5):665–8. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.028. Epub 2008, Mar 6.
8. Halder A.L., Biswas S.S. Prevalence and clinical presentation of adenoid hypertrophy among children attending at pediatric outpatient department of a tertiary care general hospital of Dhaka. *BIRDEM Medical Journal.* 2022;12(2):111–6. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20223058
9. Arambula A., Jason R. et al. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils, *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2021;7(Issue 3):155–160. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.04.003
10. Bocciolini C., Dall'Olio D., Cunsolo E., et al. Grisel's syndrome: a rare complication following adenoidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25:245–249.
11. Önal M., Yılmaz T., Bilgiç E., et al. Günaydın Apoptosis in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:191–195. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.005. Epub 2014.
12. Chen S., Wang W.W., Wang Y., et al. Cellular senescence in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;133:110004. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110004. Epub 2020, Mar 14.
13. Kornblut A.D. et al. Non-neoplastic disease of the tonsils and adenoids. *Otolaryngology (thirded.).* W.B.Saunders Company, Philadelphia. 1991:2129–2147. Available at: https://doi.org/10.1186/s43163-022-00229-7
14. Cüneyt O.K., et al. Prevalence of tonsillar hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2002;66(Issue 2):175–179. doi: 10.1016/s0165-5876(02)00247-1
15. Łapińska I., Zawadzka-Głos L. Adenoid and tonsils hypertrophy – symptoms and treatment. *New Medicine.* 2016;20(4):103–106. doi: 10.5604/14270994.1228134
16. Brouillette R.T., Fernbach S.D., Hunt C.E. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr.* 1982;100:31–40. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80231-x

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

17. Puckett C.L., Pickens J., Reinisch J.F. Sleep apnea in mandibular hypoplasia. *PlastReconstrSurg.* 1982;70:213–216. doi: 10.1097/00006534-198208000-00018
18. Frank Y., Kravath R.E., Pollak C.P., et al. Obstructive sleep apnea and its therapy: Clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics.* 1983;71:737–742.
19. Preobrazhensky B., Popova G. *Angina, chronic tonsillitis and related common diseases.* M.: Medicine, 1972. 383 p. (in Russian)
20. Modrzynski M., Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:713–719. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.12.018. Epub 2007.
21. Bresolin D., Shapiro G.G., Shapiro P.A., et al. Facial characteristics of children who breathe through the mouth. *Pediatrics.* 1984;73:622–625.
22. Brouillette R., Hanson D., David R., et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr.* 1984;195:10–14. Available at: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80348-0
23. Potsic W.P., Pasquariello P.S., Baranak O.C., et al. Relief of upper airway obstruction by adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94:476–480. doi: 10.1177/019459988609400412
24. Potsic W.P. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. *Am. J. Otolaryngol.* 1992;13:259–264. doi: 10.1016/0196-0709(92)90046-v
25. Guilleminault C., Eldridge F.L., Simmons F.B., et al. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58:23–30.
26. Weider D.J., Hauri P.J. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1985;9:173–182. doi: 10.1016/s0165-5876(85)80018-5
27. Ahlqvist-Rastad J., Hultcrantz E., Melander H., et al. Body growth in relation to tonsillar enlargement and tonsillectomy. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngol.* 1992;24:55–61. doi: 10.1016/0165-5876(92)90066-x
28. Carroll J.L., McColley S.A., Marcus C.L., et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest.* 1995;108:610–618. doi: 10.1378/chest.108.3.610
29. Schiffmann R., Faber J., Eidelman A.I. Obstructive hypertrophic adenoids and tonsils as a cause of infantile failure to thrive: reversed by tonsillectomy and adenoidectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1985;9:183–187. doi: 10.1016/s0165-5876 (85) 80019-7
30. Frank Y., Kravath R.E., Pollak C.P., et al. Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics.* 1983;71:737–742.
31. Deineka M.D. The frequency of surgical interventions on the lymphoid pharyngeal ring in children of different age groups. *Collection of abstracts of the XI International Pirogov Conference of Students and Young Scientists.* Moscow, 2016;595–6. (in Russian)
32. Boiko N., Bachurina A. Adenoidectomy and adenotonsillotomy in children with difficult nasal breathing. *Russian Rhinology.* 2015;23(1):9–12. (in Russian)
33. Campisi P., Forte V., Ngan B.Y., Taylor G. (eds.) *Pediatric Head and Neck Textbook.* 2021.
34. Bhandari N., Don D.M., Koempel J.A. The incidence of revision adenoidectomy: A comparison of four surgical techniques over a 10-year period. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(6):E5–9. doi: 10.1177/014556131809700601
35. Rutkow I.M. Ear, Nose, and Throat Operations in the United States, 1979 to 1984. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112(8):873–6. doi: 10.1001/archotol.1986.03780080073017
36. Ross R.D., Daniels S.R., Loggie J.M., Meyer R.A., Ballard E.T. Sleep apnea-associated hypertension and reversible left ventricular hypertrophy. *J Pediatr.* 1987; 111(2):253–5. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80080-x
37. Kaemingk K.L., Pasvogel A.E., Goodwin J.L., et al. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (tuCASA) prospective cohort study. *J IntNeuropsychol Soc.* 2003;9(7):1016–26. doi: 10.1017 /S1355617703970056
38. Guilleminault C., Khramsov A., Stoohs R.A., et al. Abnormal blood pressure in prepubertal children with sleep-disordered breathing. *Pediatr Res.* 2004;55(1):76–84. doi: 10.1203/01.PDR.0000099791.39621.62. Epub 2003.
39. Basha S., Bialowas C., Ende K. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2005;115:1101–1103. doi: 10.1097/01.MLG.0000163762.13870.83
40. Goldstein N.A., Post J.C., Rosenfeld R.M., et al. Impact of tonsillectomy and adenoidectomy on child behavior. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:494–498. doi: 10.1001/archotol.126.4.494
41. Mitchell R.B., Kelly J. Behavior, neurocognition and quality-of-life in children with sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:395–406. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.10.020
42. Brietzke S.E., Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:979–984. doi: 10.1016/j.otohns.2006.02.033
43. Mitchell R.B., Kelly J. Outcomes and quality of life following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69:345–348. doi: 10.1159/000108366. Epub 2007.
44. Paradise J.L., Bluestone C.D., Bachman R.Z., et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1984;310(11):674–83. doi: 10.1056/NEJM198403153101102
45. Paradise J.L., Bluestone C.D., Colborn D.K., et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):7–15. doi: 10.1542/peds.110.1.7
46. Burton M.J., Glasziou P.P., Chong L.Y., et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD001802. doi: 10.1002/14651858.CD001802.pub3
47. Goldstein N.A., Stewart M.G., Witsell D.L., et al. Quality of life after tonsillectomy in children with recurrent tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:9–16. doi: 10.1016/j.otohns.2006.12.029
48. Orvidas L.J., St Sauver J.L., Weaver A.L. Efficacy of tonsillectomy in treatment of recurrent group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Laryngoscope.* 2006;116(11):1946–50. doi: 10.1097/01.mlg.0000241958.58787.ab
49. Lee W.I., Yang M.H., Lee K.F. et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol.* 1999;18(Suppl.3):207–213. doi: 10.1007/s100670050086
50. Galanakis E., Papadakis C.E., Giannoussi E., et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002;86(Suppl.6):434–435. doi: 10.1136/adc.86.6.434
51. Ingram D.G., Friedman N.R. Toward Adenotonsillectomy in Children: A Review for the General Pediatrician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(12):1155–61. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2016
52. Clayburgh D., Milczuk H., Gorsek S., et al. Efficacy of tonsillectomy for pediatric patients with Dysphagia and tonsillar hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(12):1197–202. doi: 10.1001/archoto.2011.196
53. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. (eds) American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed.*, American Academy of Pediatrics, Itasca, IL. 2018. p. 748.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.011

Краснова Л.И., Исайкина С.Н., Гусев Е.А. ✉, Рассказова Ю.В.
Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Орфанное заболевание у ребенка (ихтиозиформная эритродермия Брока) на примере клинического наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция статьи, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Краснова Л.И.; концепция статьи, редактирование, обработка, написание текста – Исайкина С.Н.; концепция статьи, редактирование, сбор материала, написание текста – Гусев Е.А.; концепция статьи, сбор материала – Рассказова Ю.В.
Информированное согласие: законные представители пациента подписали информированное согласие на анонимное опубликование его изображений и медицинских данных.

Для цитирования: Краснова Л.И., Исайкина С.Н., Гусев Е.А., Рассказова Ю.В. Орфанное заболевание у ребенка (ихтиозиформная эритродермия Брока) на примере клинического наблюдения. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):122–129. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.011

Подана: 07.05.2024
Принята: 14.11.2024
Контакты: gusev.cz@yandex.ru

Резюме

Ихтиозы – это группа генетических гетерогенных заболеваний, для которых характерно повреждение кожных покровов (сухость кожи, шелушение, гиперкератоз, эритродермия). Эти признаки неблагоприятно влияют на качество жизни ребенка, так как в результате утраты кожного барьера возникает высокий риск развития инфицирования детского организма. Потеря трансэпидермальной жидкости ведет к нарушению гемодинамики и развитию патологических осложнений, что является фактором риска развития летальных исходов у новорожденных. До настоящего времени не разработано достаточно эффективных методов лечения ихтиоза, поэтому пациенты детского возраста требуют постоянного мониторинга и своевременной диагностики у команды специалистов с применением индивидуального комплексного ухода и лечения.

Статистически установлено, что в Пензенской области с 2019 по 2021 год на долю врожденного ихтиоза среди 100 000 обследуемых детей в возрасте от 0 до 17 лет выявлено 100 установленных случаев заболевания, что в свою очередь является высоким показателем встречаемости врожденной патологии.

Ключевые слова: дети, педиатрия, дерматология, ихтиоз, ихтиозиформная эритродермия Брока, орфанные заболевания

Krasnova L., Isaikina S., Gusev E. ✉, Rasskazova Yu.
Penza State University, Penza, Russia

Orphan Disease in a Child (Broca's Ichthyosiform Erythroderma) on the Example of Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: article concept, editing, collection of materials, processing, writing of the text – Krasnova L.; article concept, editing, processing, writing of the text – Isaikina S.; article concept, editing, collection of materials, writing of the text – Gusev E.; article concept, collection of materials – Rasskazova Yu.
Informed consent: the patient's legal representatives signed informed consent for the anonymous publication of his images and medical data.

For citation: Krasnova L., Isaikina S., Gusev E., Rasskazova Yu. Orphan Disease in a Child (Broca's Ichthyosiform Erythroderma) on the Example of Clinical Observation. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):122–129. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.011

Submitted: 07.05.2024
Accepted: 14.11.2024
Contacts: gusev.cz@yandex.ru

Abstract

Ichthyoses are a group of genetic heterogeneous diseases characterized by damage to the skin (dry skin, peeling, hyperkeratosis, erythroderma). These signs adversely affect the child's quality of life, since as a result of the loss of the skin barrier, there is a high risk of developing infection in the child's body. The loss of transepidermal fluid leads to hemodynamic disturbances and the development of pathological complications, which is a risk factor for the development of deaths in newborns. To date, sufficiently effective methods for treating ichthyosis have not been developed, so pediatric patients require constant monitoring and timely diagnosis by a team of specialists using individual comprehensive care and treatment.

It has been statistically established that in the Penza region, 100 established cases of the disease were identified among 100,000 children examined from 2019 to 2021 aged 0 to 17 years, which in turn is a high incidence of congenital pathology.

Keywords: children, pediatrics, dermatology, ichthyosis, Broca's ichthyosiform erythroderma, orphan diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденный ихтиоз – это генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному, доминантному и Х-сцепленному типу, возникающее вследствие изменений в генетическом аппарате более чем 50 генных фрагментов. В зависимости от форм заболевания, влияющих на формирование нарушений, встречается простой ихтиоз (вульгарный) с частотой проявлений 1 : 250 – 1 : 1000 у новорожденных детей, Х-сцепленный – 1 : 4000 случаев, эпидермолитический ихтиоз – 1 : 100 000 случаев, ламеллярного типа – 1 : 300 000 случаев [1, 2]. Эритродермия Брока как особенность течения ихтиоза у детей встречается у 1 : 3000 случаев. В Пензенской области на долю врожденного ихтиоза (Q80) среди 100 000 обследуемых в 2019 году детей

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

в возрасте от 0 до 17 лет приходится 33 случая заболевания, в 2020 г. – 32 пациента, в 2021 г. – 35 установленных случаев у детей.

Ихтиозы клинически представлены нарушением эпидермальной дифференцировки кожных покровов с наличием гиперкератоза и шелушения, деструкции зернистого и рогового эпидермиса, а также в сочетании с эритродермией, что вызывает структурные и функциональные нарушения кожного покрова и генерализацию процесса. Заболевание проявляется сухими «чешуйчатыми» эритематозными трещинами, которые охватывают все тело пациента детского возраста [3, 4]. Очаги шелушения, развитие кожных борозд, ограниченное или диффузное воспаление способствуют нарушению защитного барьера организма ребенка, возникновению высокого риска развития инфекционного процесса и возможным системным поражениям [5, 6]. Вследствие мутаций генетического аппарата при нарушениях синтеза белка филаггрина, недостаточности образования ферментных соединений стеролсульфатазы и трансглутаминазы-1 с нарушением транспорта липидов возникает потеря кожного барьера и защитных функций детского организма [7, 8]. В результате трансэпидермальной потери жидкости у новорожденного развивается нарушение терморегуляции, гипертермия, что является жизнеугрожающим состоянием [9, 10]. Формируется комплекс острых осложнений, включающий электролитный дисбаланс, дыхательную недостаточность, развитие контрактур и стремительный сепсис, приводящий к ишемическим нарушениям и некрозу тканей ребенка. Легкая форма ихтиоза у детей затрагивает отдельные части тела (лицо, ладони, подошвы). При тяжелых формах в процесс вовлекается весь кожный покров. При этом ребенок не может осуществить акт дыхания и открывать рот. Тяжелое течение ихтиоза при рождении и высокий риск осложнений приводят к летальным исходам. Поэтому необходимо обеспечить такому ребенку своевременную диагностику для выработки индивидуальной педиатрической тактики введения и облегчения дальнейшего течения заболевания.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продемонстрировать редкий клинический случай орфанного заболевания (врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока) у ребенка 1 года 2 мес.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена история болезни ребенка А., женского пола, госпитализированного в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная детская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» в отделение патологии новорожденных, где он находился под наблюдением в течение 12 дней (с 30.11.2022 по 12.12.2022). Для верификации диагноза ребенок в возрасте 7 дней проконсультирован в Пензенском областном клиническом центре специализированных видов медицинской помощи, в центре генных дерматозов, где установлен диагноз Q80.3 – Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока, небуллезный («сухой») тип, средней степени тяжести. Проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, общий клинический анализ кала, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучили редкий клинический случай орфанного заболевания у ребенка женского пола в возрасте 1 года 2 месяцев, поступившего в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая детская больница им. Н.Ф. Филатова» г. Пензы, в педиатрическое отделение 30.01.2024. Со слов родителей, при поступлении имелись жалобы на сухость кожи, обильное шелушение кожных покровов на лице и конечностях, бледность кожных покровов, субфебрильную температуру 37,4 °С. Отмечались приступы замирания от 1 до 3 раз в день. При определении физиологического развития установлено, что ребенок в 1 год 2 месяца отстает в физическом и психическом развитии (рост 72 см, вес 8,9 кг). Неразвита способность садиться, стоять у опоры, самостоятельно ходить, запаздывает развитие мелкой моторики, двигательной активности, уменьшен словарный запас до нескольких слов к родителю. Из анамнеза заболевания выявлено, что 09.11.2023 (в возрасте 11 месяцев) проводилась консультация в центре генных дерматозов, 29.01.2024 (в возрасте 1 год и 1 месяц) состояние ребенка ухудшилось, в связи с чем обратились к дерматологу амбулаторно с нарастающими клиническими жалобами, после осмотра в экстренном порядке ребенок был направлен в педиатрическое отделение ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» для дообследования и лечения. При поступлении в стационар 30.01.2024 в общем клиническом анализе крови была обнаружена тяжелая анемия (гемоглобин – 48 г/л, гематокрит – 15%, эритроциты – $3{,}35\times10^{12}$/л), что обусловило госпитализацию ребенка в реанимационное отделение.

По данным анамнеза vitae выявлено, что ребенок рожден от 5-й беременности, третьи роды (3-я и 4-я беременности в 2016 и 2020 годах – медицинские аборты). У матери зафиксировано наличие контактного дерматита. Известно, что на 23-й неделе настоящей беременности у матери при исследовании для исключения ИППП с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) был выявлен кольпит бактериальной mixt-этиологии (Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum). Пятая беременность закончилась преждевременно на сроке 36 недель, роды были самопроизвольные, быстрые. Масса тела новорожденного при рождении составила 3050 г, длина тела 49 см, окружность головы 34 см, груди – 33 см, оценка по шкале Апгар 6/8 б. Состояние ребенка после рождения было оценено как средней степени тяжести за счет недоношенности и внутриутробного инфицирования, выраженной эритродермии, признаков дыхательной недостаточности 1-й степени, оценки по шкале Апгар 6/8 б., что потребовало перевода ребенка в отделение патологии новорожденных в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», где он лечился 13 дней (с 30.11.2022 по 12.12.2022).

При поступлении в отделение патологии новорожденных у ребенка отмечалось общее состояние средней степени тяжести, стабильное. Сатурация 96% без дотации кислорода, нормотермия. Кожные покровы эритемные, обильно покрытые белой смазкой, периоральный цианоз, акроцианоз. Стопы и кисти прохладные. Отмечается пастозность мягких тканей. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание свободное. Околопупочная область без признаков воспаления. Голова округлой формы, имелась родовая опухоль в затылочной области больших размеров. Большой родничок 1,0 см × 1,0 см, не напряжен. Дыхание самостоятельное, ослабленное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧД – 48 в мин. Определялось легкое втяжение

подреберий на вдохе. Пульс на a. radialis и бедренных артериях ритмичный. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. ЧСС – 132 в мин.

Лабораторно при поступлении в общем клиническом анализе крови (01.12.2022) отклонений от возрастной нормы не выявили: гемоглобин – 145 г/л, гематокрит – 43%, эритроциты – $4,56\times10^{12}$/л, лейкоциты – $32,76\times10^{9}$/л, нейтрофилы сегментоядерные – 58%, нейтрофилы палочкоядерные – 11%, лимфоциты – 22%, моноциты – 9%, тромбоциты – 278×10^{9}/л, СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови (01.12.2022) выявил наличие гипербилирубинемии за счет непрямой фракции и гипергликемии: билирубин общ. – 37,89 мкмоль/л, билирубин пр. – 5,19 мкмоль/л, общий белок – 46,0 г/л, мочевина – 3,23 ммоль/л, креатинин – 58,19 ммоль/л, глюкоза – 6,32 ммоль/л (гипергликемия). Также проведены ультразвуковое исследование головного мозга, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, элекрокардиография, проведена консультация дерматолога. Клинико-лабораторно-инструментальное обследование установило наличие перинатального повреждения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени; множественные дефекты межпредсердной перегородки с дилатацией правой камеры сердца; внутриамниотическое инфицирование; 06.12.2022 (в возрасте 7 дней) установлена врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока (рис. 1).

При экстренном поступлении в педиатрическое отделение 30.01.2024 (в возрасте 1 год 2 месяца) ребенок находился в тяжелом состоянии за счет развития острой анемии тяжелой степени (гемоглобин – 48 г/л, гематокрит – 15%, цветовой показатель – 0,4%, гипохромия) на фоне сопутствующей ихтиозиформной эритродермии Брока.

При уточнении анамнеза жизни ребенка выявлена аллергическая реакция при употреблении в пищу пациентом яиц, проявляющаяся гиперемией, отеком конечностей, зудом кожи. При осмотре установлено, что кожные покровы сухие, по всей поверхности кожи наблюдаются мелкопластинчатое шелушение по типу «рыбьей чешуи» с подкравливанием, зуд и экскориации в области шеи, рук и головы. Кожа бледная, на лице и туловище с признаками растрескивания кожных покровов и образования обширных борозд с неровными краями. Склеры белые. Подкожно-жировой

Рис. 1. Пациент, описываемый в клиническом случае (неонатальный период)
Fig. 1. Patient described in a clinical case (neonatal period)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

слой умеренный, распределен равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено в связи с наличием отделяемого из носовых ходов в виде скудной белой слизи и чешуек. Дыхание самостоятельное через естественные дыхательные пути, эффективное, одышки и хрипов нет, везикулярное, хрипы не выслушиваются. Гемодинамика стабильная, сердечные тоны ясные, ритм правильный, пульс удовлетворительных качеств. Печень и селезенка пальпаторно определяются, увеличены на 2 см ниже реберной дуги. Живот мягкий безболезненный, доступен пальпации во всех областях. Физиологические отправления в наблюдении с момента поступления без патологических отклонений.

Проведено лабораторно-инструментальное дообследование: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на специфический IgE, УЗИ печени. Биохимический анализ крови: альбумин – 43,19 г/л; амилаза – 8,5 ед/л (понижение показателя); АЛТ – 26,9 Е/л, АСТ – 62,4 Е/л (повышение показателя); общий белок – 44,0 г/л, мочевина – 3,23 ммоль/л, креатинин – 58,19 ммоль/л, билирубин общ. – 37,89 мкмоль/л, билирубин пр. – 5,19 мкмоль/л, глюкоза – 4,32 ммоль/л. Анализ крови на IgE обнаружил поливалентную аллергию на компоненты молока – 2,35 МЕ/мл, на компоненты муки – 1,52 МЕ/мл, клещей домашней пыли – 7,39 МЕ/мл, эпителий животных, оперенье птиц – 18,12 МЕ/мл. Выявлено увеличение печени, правой доли – 90 мм, передне-задний размер левой доли составил 40 мм.

Учитывая результаты клинико-лабораторно-инструментального дообследования, пациентка А. переведена в отделение детской интенсивной терапии и реанимации. При осмотре ребенка выявлялись эритемность поверхностных кожных покровов, утолщение верхнего слоя эпидермиса, гиперкератоз. Отмечена выраженная мацерация кожи лица, волосистой части головы, паховых и шейных складок, сухость с крупнопластинчатым шелушением кистей и предплечий, живота, всей поверхности нижних конечностей. Проявления зуда сохранялись в ночные часы. При определении развития ребенка в 1 год 2 месяца установлено, что он отстает в физическом и психическом формировании при сравнении с нормой к 12 месяцам жизни. Неразвита способность садиться, стоять у опоры, самостоятельно ходить, запаздывает развитие мелкой моторики, двигательной активности, уменьшен словарный запас до нескольких слов к родителю.

С момента поступления в отделение реанимации 31.01.2024 осуществлялась следующая терапия: диета с механическим и химическим щажением (ЩД-4) и трансфузии эритроцитарной взвеси первой группы крови (rh+). Осуществлено введение 1 раз в сутки на протяжении 2 дней капельно в/в раствора Natrii Chloridi 0,9% – 100,0 для восполнения объема циркулирующий крови (ОЦК). Применены глюкокортикоидные препараты (Prednizolon – 10 mg; Methylprednisolone – 4 mg, по 2 таб. 2–3 раза в день) для противовоспалительного, противоаллергического действия. В качестве местной терапии – применение эмолентов, регулярное увлажнение кожи, обработка трещин антисептическими растворами. В течение всего времени лечебной терапии наружно использовалась мазь Dexpanthenol 5%, стимулирующая заживление тканей, улучшающая трофику кожных покровов. Ближе к выписке в терапию включен раствор Cetirizinum 10 mg, 1 раз в день, обладающий антигистаминным действием, с удобным дозированием как в стационаре, так и в амбулаторных условиях, с целью длительного применения.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Рис. 2. Пациент, описываемый в клиническом случае (к концу терапевтического лечения)
Fig. 2. Patient described in a clinical case (towards the end of therapeutic treatment)

К концу терапевтического лечения, на 11-й день (09.02.2024), у ребенка отмечено восполнение количества объема эритроцитов крови с 3,35 до $5{,}71\times10^{12}$/л, гемоглобина – с 48 г/л до 104 г/л, гематокрита с 15% до 35%. При оценке эффективности терапии обнаружили снижение воспалительного процесса в кожных покровах, улучшение трофики тканей, сокращение очагов шелушения, подкравливания, снижение зуда и экскориации эпидермиса (рис. 2). Что благоприятно отразилось на психоэмоциональном состоянии ребенка в состоянии бодрствования, улучшении приема пищи, цикла ночного сна и позволило выписать ребенка на амбулаторный этап долечивания.

Состояние пациента детского возраста на момент выписки было удовлетворительное, стабилизированное. Рекомендовано в поликлинике по месту жительства ребенка наблюдение педиатра, дерматолога, гематолога, диетолога. В домашней обстановке важно обеспечить пациенту детского возраста с врожденной ихтиозиформной эритродермией Брока гипоаллергенные условия нахождения, исключить воздействия провоцирующих факторов, аллергических агентов, контакты с животными, бытовой химией, строго придерживаться рекомендаций специалистов для уменьшения риска развития рецидивов. Необходимо осуществлять регулярную влажную уборку с проветриванием, применяя акарициды – вещества для снижения потенцирующих пылевых факторов. Важно ограничивать использование мыла и

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

агентов, влияющих на раздражение кожи, проводить ежедневные ванные процедуры с использованием смягчающих средств и регулярную обработку кожи протекторными эмолентами.

В младенческом и раннем возрасте необходимо постоянное диспансерное наблюдение у команды детских специалистов. Важны ежемесячный лабораторный контроль показателей крови, скрининговый УЗИ-контроль состояния печени, курация дерматологом состояния кожных покровов и наблюдение педиатра 1 раз в 7–14 дней, гематолога, диетолога 1 раз в месяц. В дальнейшем рекомендовано диспансерное наблюдение специалистов 1 раз в 3 месяца [11].

■ ВЫВОДЫ

1. Врожденный ихтиоз труден для диагностики у новорожденных и детей 1-го года жизни по причине редкого возникновения заболевания, генетического многообразия, представляющего собой множество различных форм, редких вариантов течения в сочетании с разнообразными осложнениями.
2. Необходимо вести мониторинг орфанного заболевания «ихтиоз» у детей для совершенствования стратегии подходов и ведения таких пациентов.
3. Изучение редкого случая орфанного заболевания у ребенка важно клиническим специалистам педиатрического профиля для оценки степени тяжести и возможностей течения заболевания, верификации симптомов, оптимизации процесса лечения.
4. Степень тяжести состояния пациентов детского возраста при врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока зависит не только от поражения кожного покрова, но и от сопутствующей патологии, связанной с незрелостью, пороками развития органов и систем, обусловленными генетической мутацией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murashkin N., Avetisyan K., Ivanov R., Makarova S. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Current Pediatrics*. 2022;21(5):362–377. Available at: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459 (in Russian)
2. Borscheva A., Pertseva G., Simrok V. Ichthyosis as one of the forms of hereditary pathology of fetus and newborn. *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(3):60–64. Available at: https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-60-64 (in Russian)
3. Gadzhimuradov M. Congenital lamellar ichthyosis. Russian Journal of Clinical *Dermatology and Venereology.* 2017;16(5):20–23. Available at: https://doi.org/10.17116/klinderma201716520-23 (in Russian)
4. Bazaev V., Tseboeva M., Tsarueva M. Case report of late-diagnosed lamellar ichthyosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(1):12–14. Available at: https://doi.org/10.17116/klinderma201615112-14 (in Russian)
5. Pimenova N., Kashirskaya E., Alekseeva A. Clinical observation of familial cases of congenital ichthyosis. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):297–302. Available at: https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2604 (in Russian)
6. Sun Q., Burgren N.M., Cheraghlou S. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatol*. 2022;158(1):16–25. doi: 10.1001/ jamadermatol.2021.4242.
7. Kim Y., Lim K.M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021;44(1):36–48. doi: 10.1007/s12272-021-01305-x
8. Mazereeuw-Hautier J., Vahlquist A., Traupe H. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2019;180(2):272–281. doi: 10.1111/bjd.17203
9. Marukian N.V., Hu R.H., Craiglow B.G., et al. Expanding the Genotypic Spectrum of Bathing Suit Ichthyosis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):537–543. doi: 10.1001/ jamadermatol.2017.0202
10. Traupe H., Fischer J., Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses – an update. *J Dtsch Dermatol* Ges. 2014;12(2):109–121. doi: 10.1111/ddg.12229
11. *Ikhtioz u detei: clinical guidelines.* Union of Pediatricians of Russia; 2016:p. 6. (in Russian)

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.012

Саватеева О.И.[1], Хохлова А.П.[1], Саркисян Е.А.[1, 2] ✉, Шабельникова Е.И.[1], Ворона Л.Д.[1, 3], Шатохина О.В.[1], Васильев И.С.[1], Смольянникова А.Б.[1], Макарова Л.М.[2], Шумилов П.В.[1]
[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[2] Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Россия
[3] Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

Течение неонатального периода у новорожденного с множественными пороками развития и диагностированным синдромом Гольденхара: клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция статьи – Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Шабельникова Е.И., Ворона Л.Д.; анализ данных и написание текста – Саватеева О.И., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Васильев И.С., Смольянникова А.Б.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Шабельникова Е.И., Ворона Л.Д., Шатохина О.В, Макарова Л.М.
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: Саватеева О.И., Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Шабельникова Е.И., Ворона Л.Д., Шатохина О.В., Васильев И.С., Смольянникова А.Б., Макарова Л.М., Шумилов П.В. Течение неонатального периода у новорожденного с множественными пороками развития и диагностированным синдромом Гольденхара: клиническое наблюдение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(1):130–137. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.012

Подана: 12.10.2024
Принята: 17.02.2025
Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Цель. Продемонстрировать широкий спектр патологий и мультисистемность поражения у новорожденного ребенка с синдромом Гольденхара.
Основные положения. Синдром Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральный спектр) – врожденное заболевание, развитие которого связано с патологией производных 1–2-й жаберных дуг. Характерными проявлениями болезни являются пороки развития глаз, ушных раковин, позвоночника, челюстных структур. В более редких случаях возможны аномалии и других органов. В приведенном клиническом случае у новорожденного ребенка с гемифациальной формой синдрома выявлены нижняя атрезия ануса с перинеальным свищом, гидронефроз, мегауретер.
Заключение. Синдром Гольденхара может проявляться не только классическим окуло-аурикуло-вертебральным спектром, но и поражением других органов, что требует междисциплинарного комплексного подхода к диагностике заболевания.
Ключевые слова: новорожденный ребенок, синдром Гольденхара, гемифациальная микросомия, окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия, синдром 1–2-й жаберных дуг

Savateeva O.[1], Khokhlova A.[1], Sarkisyan H.[1,2] ✉, Shabelnikova E.[1], Vorona L. [1,3], Shatokhina O.[1], Vasiliev I.[1], Smolyannikova A.[1], Makarova L.[2], Shumilov P.[1]
[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia
[3] Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

The Course of the Neonatal Period in a Newborn with Multiple Malformations and Diagnosed with Goldenhar Syndrome: A Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: article concept – Sarkisyan H., Shumilov P., Shabelnikova E., Vorona L.; data analysis and text writing – Savateeva O., Khokhlova A., Sarkisyan H., Vasiliev I., Smolyannikova A.; scientific editing – Sarkisyan H., Shumilov P., Shabelnikova E., Vorona L., Shatokhina O., Makarova L.
Informed consent: the authors obtained an informed consent from the patient's legal representatives to publish images and related information, copies of which would be kept in the editorial office, in the medical edition.

For citation: Savateeva O., Khokhlova A., Sarkisyan H., Shabelnikova E., Vorona L., Shatokhina O., Vasiliev I., Smolyannikova A., Makarova L., Shumilov P. The Course of the Neonatal Period in a Newborn with Multiple Malformations and Diagnosed with Goldenhar Syndrome: A Clinical Observation. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):130–137. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.012

Submitted: 12.10.2024
Accepted: 17.02.2025
Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Purpose. To demonstrate the broad spectrum of pathologies and multisystemic involvement in a newborn child with Goldenhar syndrome.
Main points. Goldenhar syndrome (oculo-auriculo-vertebral spectrum) is a congenital disease, the development of which is associated with pathology of the derivatives of 1–2 branchial arches. Characteristic manifestations of the disease are malformations of the eyes, ears, spine, jaw structures. In rarer cases, anomalies of other organs are possible. In the given clinical case, a newborn child with a hemifacial form of the syndrome was found to have lower anal atresia with a perineal fistula, hydronephrosis, and megaureter.
Conclusion. Goldenhar syndrome can manifest itself not only in the classical oculoauriculovertebral spectrum, but also in damage to other organs, requiring an interdisciplinary integrated approach to the diagnosis of the disease.
Keywords: Newborn, Goldenhar syndrome, hemifacial microsomy, oculo-auriculo-vertebral dysplasia, syndrome of 1–2 gill arches

■ ВВЕДЕНИЕ

В 1952 г. известный шведский офтальмолог Морис Гольденхар (Maurice Goldenhar) описал клинический случай с триадой преаурикулярных меток, гипоплазией нижней челюсти и глазным (эпибульбарным) дермоидом у ребенка [1]. В дальнейшем врожденные пороки развития, включающие в себя поражение челюстных структур, ушных раковин и внутреннего уха, глаз и позвоночника, связанные с поражением 1-2-й

жаберных дуг в период онтогенеза, были объединены в понятие «гемифациальная микросомия» (синдром Гольденхара, МКБ-10 Q87.0), или окуло-аурикуло-вертебральный спектр [1, 2]. Зарегистрированная частота встречаемости синдрома Гольденхара варьируется от 1 : 3500 до 1 : 5600 живорождений [2]. Относительно большое количество случаев обусловило публикацию специальных научных материалов для семей и родителей, что повышает настороженность клиницистов в отношении данной патологии [3]. Этиология и тип наследования изучены недостаточно. Однако в современной медицине к синдрому Гольденхара относятся как к генетически детерминированному заболеванию [4]. Известны случаи как аутосомно-доминантного, так и аутосомно-рецессивного наследования. В некоторых диагностированных случаях синдрома выявляются делеции в хромосомах 5p15 и 14q32 [5–7]. Последняя содержит на своем участке ген белка гусекоида (Goosecoid protein), экспрессируемого в жаберные дуги во время эмбриогенеза, что приводит к челюстно-лицевым аномалиям и характеризует фенотипические особенности детей с окуло-аурикуло-вертебральной дисплазией [7, 8]. В исследовании Brown K.K. et al. сообщалось о нонсенспатогенном варианте гена гомеобоксного белка A2 (homeobox A2, HOXA2) в европейской семье, где в 3 поколениях встречалась двусторонняя несиндромальная микротия и смешанная тугоухость, что является признаком аутосомно-доминантного типа наследования [9].

Чаще всего в составе синдрома Гольденхара встречаются лицевые аномалии (80–99%). Некоторые ассоциации, зафиксированные в литературе, включают микростомию, микрогнатию (33%), высокий свод неба (50%), расщелины губы и неба, раздвоенный язык, неправильный прикус и другие зубные аномалии. Со стороны глаз встречаются вертикальное смещение орбиты, микрофтальм (34%) или анофтальм (крайне редко), колобома радужки (26,7%), асимметрия или дисморфия глаз (10%), экзофтальм, косоглазие (10%); со стороны органа слуха – атрезия наружного слухового прохода (66%), изменения среднего и внутреннего уха (50%), анотия (33%), периаурикулярные выросты (67%). В 85% случаев описано одностороннее поражение [2, 5, 9–11].

Помимо наиболее распространенных проявлений, для данного синдрома характерны синостоз и раздвоение позвоночника и ребер, реже – костей конечностей, пороки развития центральной нервной системы, сердца и мочеполовых органов, задержка психомоторного развития [6, 12–14].

В мировой научной литературе в основном фигурируют описания стандартных признаков окуло-аурикуло-вертебральной дисплазии. В данной статье представлен случай из нашей практики с редко встречаемыми пороками развития у новорожденного ребенка с генетически подтвержденным синдромом Гольденхара.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продемонстрировать широкий спектр патологий и мультисистемность поражения у новорожденного ребенка с синдромом Гольденхара.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка Б., рождена женщиной 33 лет, считающей себя здоровой, семейное положение: не замужем. Данная беременность у матери 8-я, в женской консультации пациентка не наблюдалась. Сведения о предыдущих беременностях: 1-я – медицинский

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

аборт; 2–5-я – срочные роды, дети здоровы, доношенный ребенок умер в возрасте 2 лет от осложнений респираторной инфекции в связи с ненадлежащим уходом. Данные роды 7-е, в домашних условиях на сроке гестации 37,5 недели в головном предлежании плода. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей перинатального центра через 1 час после рождения с массой тела 2840 г, длиной тела 47 см, окружностью головы 34 см и груди 33 см, что соответствовало сроку гестации по таблицам INTERGROWTH-21, в тяжелом состоянии. Отмечались признаки дыхательных расстройств, угнетения центральной нервной системы на фоне врожденной правосторонней сегментарной пневмонии по данным рентгенограммы органов грудной клетки, с нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево по результатам клинического анализа крови. Проводилась респираторная поддержка (кратковременное спонтанное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли (Continuous Positive Airway pressure – CPAP), далее диффузная подача кислорода через маску), антибактериальная, инфузионная терапия, профилактика геморрагического синдрома. После стабилизации состояния девочка на вторые сутки жизни переведена в отделение патологии новорожденных Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского для дальнейшего лечения и обследования.

При обследовании были выявлены множественные врожденные пороки развития (рис. 1): дефект края левого верхнего века, захватывающий все слои, имеющий квадратную форму с основанием у ресничного края, на котором ресницы и железы отсутствовали; изолированная колобома верхнего левого века (рис. 2), киста бульбарной конъюнктивы с одной стороны; флебопатия сетчатки обоих глаз; преаурикулярный отросток кожи слева; деформация левой ушной раковины; аномалии костных структур: сращение задних отрезков 4–7-го ребер, отсутствие 11-го и 12-го ребра слева; множественные полупозвонки в грудном отделе позвоночника (рис. 3); расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2–3-й степени слева; атрезия и стеноз заднего прохода с перинеальным свищом (промежностная дистопия ануса).

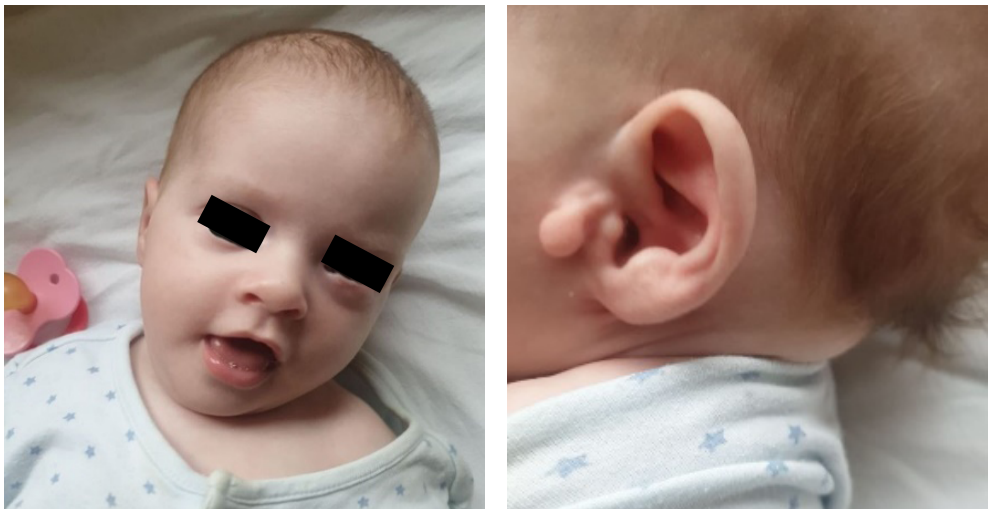
В связи с наличием множественных врожденных пороков развития было проведено кариотипирование, по результатам которого была выявлена делеция 14q32 хромосомы, обеспечивающая генетическую основу синдрома Гольденхара.

В раннем неонатальном периоде девочке провели хирургическое лечение угрожающих жизни состояний: закрытие перинеального свища, формирование неоануса, пиелопластика с выведением нефростомы. Позднее, в возрасте 3 месяцев жизни, была выполнена реконструктивно-пластическая операция на тканях века (коррекция колобомы).

В ходе лабораторного исследования на TORCH-инфекции была выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота возбудителя цитомегаловирусной инфекции. Диагностирована субклиническая форма врожденной цитомегаловирусной инфекции, с целью профилактики инфекционных осложнений проведена иммуномодулирующая терапия специфическими антицитомегаловирусными антителами.

В возрасте 3 месяцев жизни ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение мультидисциплинарной команды в составе генетика, педиатра, нефролога, уролога, невролога, офтальмолога, детского хирурга,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



A **B**

Рис. 1. Внешний вид ребенка Б. с синдромом Голденхара на 9-й день жизни. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: А – дефект края левого верхнего века, имеющий квадратную форму с основанием у ресничного края века, захватывает все слои века, ресницы и железы в области левого века отсутствуют; В – врожденный преаурикулярный отросток слева
Fig. 1. Appearance of child B. with Goldenhar syndrome on the 9th day of life. Multiple stigmas of dysembryogenesis: A – defect of the left upper eyelid margin, which has a square shape with a base at the ciliary margin of the eyelid and covers all layers of the eyelid, eyelashes and glands in the area of the left eyelid are absent; B – congenital preauricular outgrowth on the left side

Рис. 2. Колобома верхнего века у ребенка Б. с синдромом Гольденхара
Fig. 2. Coloboma of the upper eyelid in child B. with Goldenhar syndrome

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

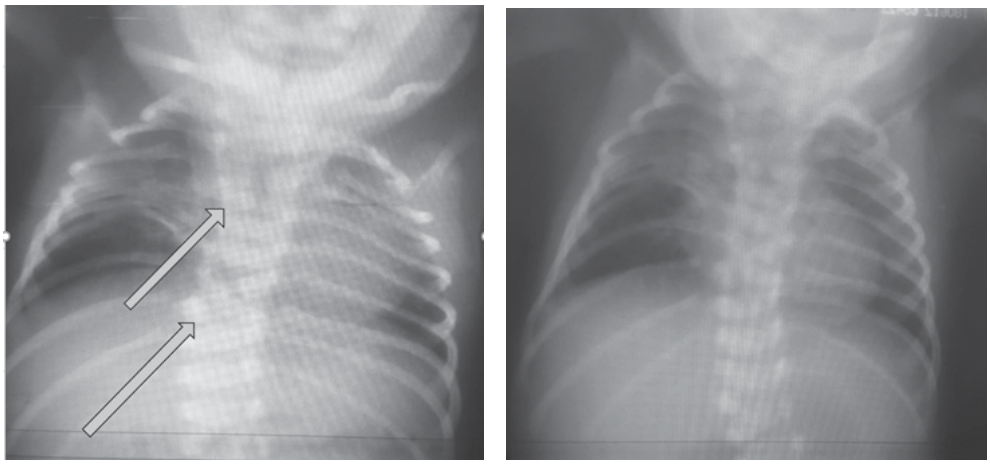


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки у ребенка Б. на 2-й день жизни. Стрелками визуализируются множественные полупозвонки в грудном отделе
Fig. 3. Chest radiograph of child B on the 2nd day of life. The arrows visualize multiple semi-vertebrae in the thoracic region

оториноларинголога. Масса тела при выписке 5,330 г, длина тела 58 см, окружность головы 38 см, что соответствовало постконцептуальному возрасту 49 недель / фактическому 3 месяца по таблицам INTERGROWTH-21. Показатели психомоторного развития были снижены – 2 месяца по шкале КАТ/КЛАМС (CAT/CLAMS – The Clinical Adaptive Test / Clincal Linguistic and Audtory Milestone Scale).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Гольденхара, или окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия, – патология, ассоциированная с гипоплазией челюстно-лицевой области, деформацией ушных раковин, наличием глазных дермоидных и вертебральных аномалий и наиболее тяжелой формой гемифациальной микросомии [12–15]. Значимость своевременной постановки диагноза заключается в оценке мультисистемности поражений при данном синдроме – зачастую за видимыми внешними пороками развития, такими как микротия, деформация ушных раковин, гемифациальная микросомия, колобома века и радужки, скрываются также поражения внутренних органов (гидронефроз, мегауретер). Диагноз ставится на основании клинических данных [16].

Наиболее характерными и наглядными маркерами синдрома Гольденхара, присутствовавшими у пациента, являются лицевые и аурикулярные аномалии, такие как гемифациальная микросомия и односторонняя деформация ушной раковины с аурикулярными привесками. Однако в данном клиническом случае у новорожденной девочки представлен полиморфизм фенотипических проявлений болезни, не описанный ранее [3, 8, 17].

Аномалии со стороны позвоночника у детей с синдромом Гольденхара встречаются, по разным данным, в 10–40% случаев [5, 18]. У ребенка из описанного случая при проведении рентгенографии грудной клетки были обнаружены множественные полупозвонки в грудном отделе. Кроме того, у этой же пациентки выявлен порок

развития органов зрения в виде колобомы верхнего века. Среди офтальмологических поражений при данном синдроме подобная аномалия является наиболее распространенной [19].

Особенно интересным является факт наличия у ребенка одностороннего врожденного мегауретера и гидронефроза, а также атрезии ануса и ректовестибулярного свища. По данным мировой научной литературы, поражения мочевыделительной системы и аноректальной области действительно встречаются у детей с синдромом Гольденхара, но являются единичными случаями [18, 20–22].

Таким образом, разнообразие врожденных пороков развития в данном случае демонстрирует широкую пенетрантность и экспрессивность гена при делеции 14q32 хромосомы. У детей как с классическими, так и с нетипичными клиническими проявлениями вне зависимости от наличия такой делеции были выявлены не менее 5 генных мутаций, что является поводом для дальнейших исследований [23].

Прогноз для жизни детей с данным синдромом индивидуальный, зависит от тяжести пороков развития и возможности их своевременной коррекции, а пациенты требуют комплексного междисциплинарного сопровождения во все периоды детства.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Гольденхара проявляется широким многообразием клинической картины. Наиболее часто встречаются пороки развития лицевого отдела черепа, ушных раковин, позвоночника. Реже диагностируются аномалии, затрагивающие мочевыделительную систему и желудочно-кишечный тракт. Несмотря на принятые клинические критерии диагностики окуло-аурикуло-вертебрального спектра, не исключено наличие связи с генетическими мутациями, в том числе с делецией 14-й хромосомы, которая может обусловить появление нетипичных клинических проявлений. Наличие данных пороков осложняет течение неонатального периода ввиду необходимости срочного хирургического вмешательства. Вариабельность клинических проявлений окуло-аурикуло-вертебрального спектра требует междисциплинарного комплексного подхода. Помимо этого, выявление генетической основы заболевания необходимо для дальнейшего медицинского консультирования семьи. Прогноз для жизни и реабилитации у детей с синдромом Гольденхара индивидуальный, зависит от своевременной диагностики пороков развития и возможности коррекции патологических состояний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fong HC, Vijendran M, Chandran S, Ng KK. Goldenhar's syndrome. *Med J Malaysia*. 1976 Jun;30(4):299–303. PMID: 979732
2. Polikarpova I., Siluanova N.Yu., Karpova S.Yu., Kulikova Yu.V., Polikarpov V.V. Goldenhar syndrome in newborns in clinical practice. *Flagman of Science*. 2024;3(14):121–129. – doi 10.37539/2949-1991.2024.3.14.018. (in Russian)
3. Renkema RW, Spivack OKC; ERN CRANIO Working Group on Craniofacial Microsomia. European Guideline on Craniofacial Microsomia: A Version for Patients and Families. *Craniofac Surg*. 2022 Jan-Feb 01;33(1):11–14. doi: 10.1097/SCS.0000000000007987
4. Chen X, Xu F, Liu F, Aung ZM, Chen W, Han W, et al. Whole-exome sequencing for monozygotic twins discordant for hemifacial microsomia. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 May;46(5):802–807. doi: 10.1016/j.jcms.2018.02.005
5. Slesarenko N.A., Eremina M.G., Belonogova Yu.V., Roshchepkin V.V., Eremin A.V. A clinical case of diagnosing Goldenhar syndrome in a newborn boy. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2016;12(3):511–513. (in Russian)
6. Kovaleva A.V. Clinical Case of Goldenhar Syndrome in Psychiatric Practice. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(3):36–40. doi: 0.29413/ABS.2020-5.3.5. (in Russian)
7. Parry DA, Logan CV, Stegmann AP, Abdelhamed ZA, Calder A, Khan S, et al. SAMS, a syndrome of short stature, auditory-canal atresia, mandibular hypoplasia, and skeletal abnormalities is a unique neurocristopathy caused by mutations in Goosecoid. *Am J Hum Genet*. 2013 Dec 5;93(6):1135–42. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.027

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

8. Achalli S, Babu SG, Patla M, Madi M, Shetty SR. Goldenhar syndrome: A case report and review. *Chrismed J Health Res*. 2017;4:150–4. doi: 10.4103/cjhr.cjhr_118_16
9. Brown KK, Viana LM, Helwig CC, Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck L, Jarrin P et al. HOXA2 haploinsufficiency in dominant bilateral microtia and hearing loss. *Hum Mutat*. 2013 Oct;34(10):1347–51. doi: 10.1002/humu.22367
10. Fu Y, Yu H, Zhang J, Zhou N. Goldenhar syndrome with limbal neoformation, microtia and skeletal deformities: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol*. 2024 Feb 22;24(1):81. doi: 10.1186/s12886-024-03317-9
11. Dorji P, Ramappa M, Takkar B. Bilateral retinal detachment in Goldenhar syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2585–2586. doi: 10.4103/ijo.IJO_401_20
12. Kutimova V.G., Kutimova E.Yu. Corneal dermoid. Goldenhar syndrome. Clinical case. *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences*. 2016;21(2):549–551. – doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-549-551. (in Russian)
13. Ivanova S.V., Abdulaev A.K., Filizhanko T.V., Neudakhin E.V. Clinical case of life- threatening arrhythmia in a child with Goldenhar syndrome. *Quantum Satis*. 2019;2(1):104–107. (in Russian)
14. Balaban İ, Bilgici MC, Baysal K. A new association of Oculoauriculovertebral spectrum and persistent fifth aortic arch double lumen aorta: a case report. *BMC Pediatr*. 2022 Feb 21;22(1):102. doi: 10.1186/s12887-022-03137-0
15. Agnol M.A., Brown A.L., Thomaz L.A., Junqueira J.L., & Oliveira L.B. Goldenhar Syndrome in a pediatric patient: a case report and review of literature. *RGO – Revista Gaucha de Odontologia*. 64(4):472–476. doi: 10.1590/1981-86372016000300000173212
16. Renkema RW, the ERN CRANIO Working Group on Craniofacial Microsomia. European Guideline Craniofacial Microsomia. *J Craniofac Surg*. 2020 Nov/Dec;31 Suppl 8:2385–2484. PMID: 32804824. doi: 10.1097/SCS.0000000000006691
17. Pradeep P, Umapathi N, Jagadeeshwari S, Sundari S, Shylaja D. A rare case of Goldenhar syndrome: oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6:1394–7. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20192052
18. Kushwaha RK, Singh A, Mohta A, Jain SK. Goldenhar Syndrome: a report of two cases. *Indian Dermatol Online J*. 2019 Nov 1;10(6):719–720. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_491_18
19. Schmitzer S, Burcel M, Dăscălescu D, Popteanu IC. Goldenhar Syndrome - ophthalmologist's perspective. *Rom J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;62(2):96–104. PMID: 30206552
20. Vong A, Funamura J. Multidisciplinary management of oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(4):234–241. doi: 10.1097/MOO.0000000000000468
21. Tingaud-Sequeira A, Trimouille A, Sagardoy T, Lacombe D, Rooryck C. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: new genes and literature review on a complex disease. *J Med Genet*. 2022 May;59(5):417–427. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108219
22. Renkema RW; and the ERN CRANIO Working Group on Craniofacial Microsomia. European Guideline Craniofacial Microsomia. *J Craniofac Surg*. 2020 Nov/Dec;31 Suppl 8:2385–2484. PMID: 32804824. doi: 10.1097/SCS.0000000000006691
23. Yushan Fu, Haotian Yu, Jiajia Zhang, and Nan Zhou Goldenhar syndrome with limbal neoformation, microtia and skeletal deformities: a case report and literature review. *Res*. 2014;8(4):ZD17–9. doi: 10.7860/JCDR/2014/7926.4260

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.013

Катышева О.В.[1], Морозов С.Л.[1, 2] ✉
[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] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Оценка функции почек на фоне терапии мышечной дистрофии Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Катышева О.В.; анализ и подготовка данных, написание текста – Катышева О.В., Морозов С.Л.; научное редактирование – Морозов С.Л.

Для цитирования: Катышева О.В., Морозов С.Л. Оценка функции почек на фоне терапии мышечной дистрофии Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):138–147. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.013

Подана: 11.11.2024
Принята: 04.03.2025
Контакты: mser@list.ru

Резюме

В статье собраны литературные данные о механизмах повреждения почек при мышечной дистрофии Дюшенна. Почки являются главным фильтром организма, выводя из него не только продукты обмена, но и фармакологические препараты, а в случае миодистрофии Дюшенна – еще и продукты разрушения мышечных клеток. Все это, безусловно, влияет на функцию почек, которую можно оценить по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – основному показателю функционирования почек. СКФ обычно рассчитывается по уровню креатинина, однако для пациентов с миодистрофией Дюшенна этот показатель является неинформативным, так как уменьшается мышечная масса вследствие самого заболевания. Цистатин С считается альтернативным маркером определения СКФ для пациентов с мышечными заболеваниями. Один из видов патогенетической терапии, включающий лечение антисмысловыми олигонуклеотидами (вилтоларсеном), потенциально нефротоксичен, что требует ежеквартального контроля за уровнем цистатина С в крови. В статье обобщены данные реальной клинической практики оценки функции почек на фоне лечения вилтоларсеном и подтверждены результаты четырехлетнего клинического исследования его безопасности для почек.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, антисмысловые олигонуклеотиды

Katysheva O.[1], Morozov S.[1, 2] ✉
[1] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Assessment of Kidney Function in the Context of Duchenne Muscular Dystrophy Therapy with Antisense Oligonucleotides

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: concept and design of the study – Katysheva O.; analysis and preparation of data, writing of the text – Katysheva O., Morozov S.; scientific editing – Morozov S.

For citation: Katysheva O., Morozov S. Assessment of Kidney Function in the Context of Duchenne Muscular Dystrophy Therapy with Antisense Oligonucleotides. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):138–147. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.013

Submitted: 11.11.2024
Accepted: 04.03.2025
Contacts: mser@list.ru

Abstract

The article consolidates the literature data on the mechanisms of kidney damage in Duchenne muscular dystrophy. The kidneys are the main filter of the body, they remove from the body not only metabolic products, but also pharmacological drugs. And in the case of Duchenne muscular dystrophy, also the products of muscle cell destruction. All this certainly leaves an imprint on the kidney function, which can only be assessed by the glomerular filtration rate – the main indicator of kidney function. Usually, it is calculated by the level of creatinine in the blood. However, for patients with Duchenne muscular dystrophy, this indicator is not informative because muscle mass decreases due to the disease itself. Cystatin C is considered an alternative marker for determining the glomerular filtration rate for patients with muscle diseases. One of the types of pathogenetic therapy, including treatment with antisense oligonucleotides (viltolarsen), is potentially nephrotoxic, therefore it requires quarterly monitoring of the level of cystatin C in the blood. The article consolidates the data of real clinical practice of assessing renal function during treatment with viltolarsen and confirms the results of a four-year clinical study of the safety of viltolarsen in relation to the effect of the drug on the kidneys.
Keywords: Duchenne muscular dystrophy, cystatin C, glomerular filtration rate, antisense oligonucleotides

■ ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – инвалидизирующее, прогрессирующее, генетическое Х-сцепленное заболевание, вызванное мутацией в гене дистрофина DMD и характеризующееся постепенно прогрессирующей слабостью мышц [1].

Заболевание встречается примерно у 1 из 3500–6000 новорожденных мальчиков, у девочек гораздо реже (1:50 000 000) и, как правило, имеет более мягкое течение [2, 3]. Первые признаки заболевания у детей появляются с рождения. Чаще всего при

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

наблюдении за ребенком отмечается отставание в физическом развитии: дети с запозданием начинают держать голову, переворачиваться, садиться. Также имеет место более позднее становление навыков ходьбы, при этом ребенок постоянно нуждается в опоре, например в руке матери.

К 3–5 годам процессы деструкции (разрушения мышечной ткани) начинают преобладать над регенерацией и синтезом мышечных клеток. У ребенка возникают сложности с подъемом по лестнице, снижается толерантность к физическим нагрузкам. Иногда единственной, но очень характерной жалобой родителей в дебюте МДД может быть неумение прыгать. Т. е. ребенок не может прыгать на месте, перепрыгивать препятствия – он не отрывает стопы от пола во время «прыжков». По мере взросления заболевание прогрессирует с вовлечением новых групп мышц, и в возрасте 9–11 лет без установленного диагноза и/или надлежащего ухода пациенты с МДД теряют мобильность и вынуждены использовать инвалидную коляску для передвижения. В возрасте 17–20 лет развивается сердечно-легочная недостаточность, требующая респираторной поддержки с помощью неинвазивной вентиляции легких [4].

В соответствии с мировыми и российскими рекомендациями лечение включает назначение глюкокортикостероидов (ГКС) – с 2 лет дефлазакорт или с 4 лет преднизолон [5]. ГКС доказанно способны пролонгировать период амбулаторности (сохранения способности ходить) пациентов на 2–4 года благодаря повышению эластичности мембран миоцитов и уменьшению выраженности воспаления [4].

С появлением патогенетической терапии период амбулаторности и, как ожидается, средняя продолжительность жизни пациентов увеличились, однако ключевым моментом в эффективности такого лечения остается возраст начала терапии. К сожалению, доступная сегодня терапия не может вернуть утраченные навыки и вылечить пациента, но способна значимо изменить качество жизни, клинически преобразив в менее агрессивную форму заболевания – мышечную дистрофию Беккера (МДБ). По этой причине эффект от лечения напрямую зависит от возраста ее назначения: чем более сохранный пациент начнет получать ГКС и патогенетическую терапию, тем более значимых изменений в естественном течении заболевания можно будет достичь.

Одним из патогенетических методов лечения пациентов с МДД в настоящее время является экзон-скиппинг-терапия препаратами группы антисмысловых олигонуклеотидов (АОН). В основе метода лежит способность короткого одноцепочечного синтетического олигонуклеотида связываться с определенным экзоном пре-мРНК дистрофина и тем самым исключать участок из процессинга мРНК, что в случае делеции приводит к восстановлению рамки считывания в процессе сплайсинга мРНК и к трансляции укороченного, но функционального дистрофина. Такой метод терапии позволяет клинически перевести заболевание в более доброкачественную форму миодистрофии – миодистрофию Беккера.

Препараты группы антисмысловых олигонуклеотидов известны уже более 20 лет [6] и применяются для терапии не только миодистрофии Дюшенна, но и ряда тяжелых заболеваний, таких как спинальная мышечная атрофия [7]. Исследование препаратов этой группы началось во второй половине XX в., и первое их поколение обладало выраженной нефротоксичностью. Основным местом концентрации антисмысловых нуклеотидов, как и большинства других лекарственных средств, после парентерального введения являются почки. Концентрация в них превосходит содержание в остальных органах и составляет около 20% от введенной дозы [8]. Препараты группы

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

АОН выводятся в основном с мочой в неизмененном виде, однако при применении в больших и сверхбольших дозах было отмечено их накопление в базофильных гранулах в лизосомах проксимальных канальцев почек, что приводило в конечном итоге к дегенерации клеток эпителия, проявляющейся острым канальцевым некрозом. Механизм гломерулярных нарушений связан со способностью АОН активировать альтернативный путь комплемента с высвобождением провоспалительных цитокинов, повреждением эндотелия капилляров клубочков и формированием иммуноопосредованного гломерулонефрита [9]. Современные препараты группы АОН сохранили это свойство, но клинически значимым оно становится лишь в дозах, которые в 5–10 раз превышают терапевтические [10].

Вилтепсо® (МНН вилтоларсен) – единственный зарегистрированный в России препарат из группы АОН, показанный для лечения МДД у взрослых и детей с подтвержденной мутацией гена DMD, поддающейся лечению путем пропуска 53-го экзона [11].

В ходе доклинических исследований Вилтепсо® на мышах установлена нефротоксичность больших доз (240 и 1200 мг/кг), при этом у выживших животных применение подобных доз препарата характеризовалось дозозависимым повышением частоты и тяжести изменений в почечных канальцах, включая дегенерацию. При применении у мышей дозы 60 мг/кг нефротоксический эффект обнаружен не был. Вместе с тем при этой дозе (60 мг/кг/нед) концентрация препарата в плазме мышей была аналогична концентрации у человека при применении рекомендуемой дозы 80 мг/кг/нед [11].

Также известны случаи гломерулонефрита у пациентов, принимающих мипомерсен и дрисаперсен [12, 13], вероятно, связанного с комплемент-опосредованным повреждением [14].

Среди предполагаемых причин влияния на почки также рассматриваются: возможная связь олигонуклеотидов с белками в почечных канальцах (и/или в печени) либо связь с неспецифической мРНК (off-target мишени), оказание провоспалительного эффекта, высокая концентрация (превышение терапевтической дозы в 10–100 раз) и структура самого олигонуклеотида. Однако современное поколение олигонуклеотидов доказывает свою эффективность и безопасность в долгосрочных клинических исследованиях при приеме в терапевтических дозах [15].

К сожалению, само заболевание МДД является фактором повреждения почек, и пациенты с этим диагнозом находятся под угрозой развития хронической болезни почек (ХБП). В одной из публикаций были описаны 4 пациента с МДД в возрасте от 18 до 36 лет, не получавших патогенетической терапии, у которых измерялись уровни креатинина, азота мочевины, цистатина С и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по цистатину С для оценки функции почек [16]. У всех пациентов было установлено снижение рСКФ, также было выявлено, что цистатин С является наиболее информативным маркером для оценки фильтрационной функции почек и диагностики ХБП. Так, T. Matsumura и соавт. (2011) проанализировали смертность среди пациентов с МДД в Японии в 1977–2010 гг. и выявили, что в 14% случаев причиной смерти являлась почечная недостаточность [17].

В Турции было проведено ретроспективное исследование с участием 44 пациентов с МДД, не получающих патогенетической терапии, без патологии со стороны мочевой системы [18]. У 14% пациентов была обнаружена гиперкальциурия, у 16% – гиперфосфатурия, у 58% пациентов была повышена экскреция мочевой кислоты с

мочой, а у 9% – гиперурикемия. Из полученных наблюдений был сделан вывод, что хроническая дегенерация и разрушение мышечных клеток может приводить к субклиническому повреждению почек с последующим формированием ХБП. Предполагается, что это может быть связано с длительным воздействием внутриклеточных компонентов, выделяемых при разрушении мышечных волокон. Точный механизм повреждения почечной ткани при МДД не известен, однако наиболее вероятно, что это происходит опосредованно, вследствие повреждения клеток мышечной ткани и высвобождения миоглобина и других внутриклеточных компонентов. Известно, что миоглобин может вызывать канальцевую обструкцию, прямое и ишемическое повреждение почечных канальцев и внутрипочечную вазоконстрикцию [18]. Поэтому важно контролировать состояние почек у пациентов с МДД вне зависимости от проводимой терапии.

С появлением патогенетической терапии при раннем ее назначении не только значительно улучшается качество жизни пациентов и продлевается период амбулаторности, но и предполагается увеличение продолжительности жизни. Несмотря на это, прогрессирование основного заболевания и потенциальная нефротоксичность патогенетической терапии требуют постоянного динамического контроля за состоянием функции почек для оценки степени формирования ХБП.

Учитывая вышесказанное и опираясь на инструкции по медицинскому применению препаратов группы АОН, у пациентов, проходящих терапию АОН, необходимо тщательно контролировать фильтрационную функцию почек, исследуя уровень цистатина С и рСКФ перед инициацией терапии [19]. В дальнейшем на фоне терапии следует ежеквартально контролировать эти параметры для оценки динамики изменений [11, 20–22].

■ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МДД

Почки являются главным фильтром организма, они имеют сложное строение и тонкий механизм работы. Их главной структурно-функциональной единицей является нефрон. Около одного миллиона нефронов, содержащихся в одной почке, участвуют в фильтрации крови и процессе мочеобразования [23]. Сначала, в процессе ультрафильтрации, плазма крови с растворенными в ней веществами проходит сквозь поры мембраны клубочков, образуя первичную мочу. Через этот фильтр не проходят крупные молекулы, более 60–65 кДа, в том числе и большинство белков [24]. На следующем этапе происходит реабсорбция низкомолекулярных веществ (аминокислот, глюкозы, электролитов, низкомолекулярных белков) с помощью активного и пассивного (белки) транспорта обратно в плазму и концентрирование мочи. Секреция – завершающий этап мочеобразования, она протекает в почечных канальцах также за счет активного транспорта и позволяет вывести продукты обмена, лекарственные препараты и ионы из организма [25].

Оценить состояние почек, диагностировать и определить стадию ХБП возможно по главному функциональному показателю почек – скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это параметр, оценивающий количество плазмы крови (в миллилитрах), фильтрующейся во всех клубочках за одну минуту [26].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям и наблюдениям за пациентами с ХБП, степень ХБП диагностируется и стадируется на основании значения СКФ [27]. В табл. 1 приведена общепринятая классификация стадий ХБП.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Классификация и стратификация стадий хронической болезни почек
Table 1
Classification and stratification of stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Характеристика СКФ	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м^2)
С1	Высокая и/или оптимальная	>90
С2	Незначительно снижена	60–89
С3а	Умеренно снижена	45–59
С3б	Существенно снижена	30–44
С4	Резко снижена	15–29
С5	Терминальная почечная недостаточность	<15

По некоторым данным, ХБП может приводить к мышечной атрофии, что для пациентов с МДД особенно критично [28]. Одной из причин развития атрофии при ХБП является усиленная деградация белка из-за активации убиквитин-протеасомной системы и каспазы-3. В катаболических условиях при ХБП также может активироваться лизосомная аутофагия. Регенерация мышечных клеток посредством клеток-сателлитов у пациентов с МДД нарушена [29], тогда как при ХБП нарушается влияние инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), приводящее к дисфункции клеток-сателлитов и мышечному фиброзу. Из-за нарушения миогенеза и усиленной деградации белка при ХБП предполагается изменение в синтезе микроРНК, которое в свою очередь усугубляет мышечную регенерацию еще больше. Профилактика снижения функции почек может помочь пациентам с МДД избежать порочного круга дегенерации мышечной ткани.

Одним из стандартов измерения СКФ считается измерение сывороточного креатинина [30]. Однако в случае пациентов с МДД, у которых уменьшена мышечная масса, такой показатель не объективен [31].

■ ЦИСТАТИН С

Идеальным веществом, используемым для оценки СКФ, может быть белок, который свободно распределяется во внеклеточном пространстве, не связывается с белками плазмы и свободно фильтруется в клубочках, при этом не реабсорбируется и не секретируется в почечных канальцах, не подвергается метаболизму, а также способен детектироваться простой, но надежной тест-системой, не взаимодействуя с компонентами исследуемого материала и тест-системы. В эукариотическом организме концентрация цистатина С обратно коррелирует с СКФ [32].

Цистатин С – низкомолекулярный (13,4 кДа) негликозилированный белок, синтезирующийся всеми эукариотическими клетками во внеклеточный матрикс в постоянном количестве, элиминируется почками более чем на 99% [29].

Цистатин С считается альтернативным маркером оценки СКФ, особенно у пациентов с различными мышечными заболеваниями [32, 33]. Однако следует учитывать, что на фоне пролиферации клеток при приеме ГКС, повышении С-реактивного белка вследствие воспаления, ожирении, приеме витамина С или иммуномодуляторов уровень цистатина С может повышаться. Также при оценке СКФ следует учитывать ряд сопутствующих заболеваний и прием различных лекарственных препаратов.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Референсные значения цистатина С у детей (мг/мл) (N – граница диапазона) [36]
Table 2
Reference values of cystatin C in children (mg/ml) (N is the limit of the range) [36]

Возраст	Нижняя N	Верхняя N	Возраст	Нижняя N	Верхняя N
Недоношенные	1,21	1,63	8 лет	0,65	1,09
Доношенные	1,13	1,53	9 лет	0,66	1,1
3 мес.	0,94	1,46	10 лет	0,66	1,11
6 мес.	0,76	1,20	11 лет	0,67	1,13
1 год	0,74	1,22	12 лет	0,69	1,17
2 года	0,67	1,10	13 лет	0,72	1,33
3 года	0,65	1,06	14 лет	0,74	1,22
4 года	0,65	1,06	15 лет	0,74	1,1
5 лет	0,65	1,07	16 лет	0,73	1,06
6 лет	0,65	1,08	17 лет	0,71	1,06
7 лет	0,65	1,09			

Так, повышение цистатина С может отмечаться при различных септических состояниях, вирусных или бактериальных заболеваниях, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов или при почечной вазоконстрикции на фоне, например, гипертонической болезни [34].

О подобных причинах повышения цистатина С следует помнить, если необходимо контролировать состояние почек на фоне приема тех или иных потенциально нефротоксичных препаратов. Цистатин С является более надежным предиктором по сравнению с креатинином в оценке риска смертности, обусловленной почечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также общей смертности от всех причин [34].

Нормальные величины этого показателя для каждого возраста были установлены и опубликованы во многих справочных материалах. Референсные значения цистатина С, определяемые стандартизованным методом (IFCC) для мальчиков и девочек, представлены в табл. 2 [31]. При этом СКФ принято рассчитывать по формуле CKiD U25$_{цис}$. По данным литературы, метод CKiD U25 для оценки уровня цистатина С (U25 eGFRcys) продемонстрировал минимальную и статистически незначимую погрешность при применении в педиатрической популяции с ХБП [35].

■ СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (НИКИ) наблюдаются нефрологом 63 пациента с МДД.

Все пациенты получают глюкокортикоидную и кардиопротективную терапию.

Из них 46 получают патогенетическую терапию АОН. В табл. 3 представлена информация о количестве пациентов, наблюдающихся в НИКИ, и получаемой ими терапии.

Длительность приема АОН – от 6 месяцев до 2 лет. Наиболее репрезентативная группа пациентов, у которых удалось регулярно регистрировать уровень

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 3
Распределение пациентов в зависимости от вида препарата
Table 3
Distribution of patients depending on the type of drug

Препарат	Вилтоларсен	Этеплирсен	Казимерсен	Голодирсен
Количество пациентов	14	18	10	4

цистатина С в динамике, – дети, получающие вилтоларсен. Возраст пациентов, получающих вилтоларсен, варьировался (на момент оценки результатов) от 6 до 14 лет.

В табл. 4 представлена динамика уровня цистатина С (мг/л) на фоне терапии вилтоларсеном.

Патология мочевой системы выявлена у 3 детей. Из 9 пациентов у 2 отмечалось повышение уровня цистатина С на фоне терапии вилтоларсеном: у пациента № 4 с односторонней рефлюкс-нефропатией – на 12% от исходного, и у пациента № 7 с признаками ожирения 1 ст. на фоне приема глюкокортикоидов (ИМТ 31,4 кг/м^2) – на 11% (табл. 4).

У всех пациентов рСКФ по цистатину С (CKiD U25$_{цис}$) была выше 77 мл/мин/1,73 м^2.

Ни у одного ребенка не выявлена патологическая микроальбуминурия. Бета-2 микроглобулин мочи был незначительно повышен у 4 детей – до 162 мкг/сут (норма до 100 мкг/сут).

В группе пациентов, не получавших терапию АОН, из 16 у 6 детей имела место патология мочевой системы: у 1 – мочекаменная болезнь, у 3 – нефрокальциноз, у 2 – нефроптоз.

Повышение цистатина С (максимально до 1,21 мг/л) отмечалось у 1 пациента с мочекаменной болезнью и у 1 с избыточной массой тела на фоне глюкокортикоидной терапии. Уровень цистатина С в группе сравнения не повышался при наблюдении через 12 и 24 месяца.

Уточнение динамики показателей функции почек при приеме других АОН на данный момент не представляется возможным в связи с малым количеством наблюдений и отсутствием катамнестических данных.

Таблица 4
Динамика уровня цистатина С на фоне терапии вилтоларсеном
Table 4
Dynamics of cystatin C levels during viltolarsen therapy

№ пациента	**До терапии, мг/л**	**6 месяцев терапии, мг/л**	**12 месяцев терапии, мг/л**	**18 месяцев терапии, мг/л**
1	0,7		0,54	
2	0,81	0,92		
3	1,04	1,08		
4	0,84		0,91	1,01
5	0,86	0,95	0,85	
6	0,76	0,77		0,7
7	0,93		1,12	1,06
8	–	0,76	0,66	0,75
9	1,14	1,05	0,97	0,92

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таким образом, несмотря на малую выборку и краткосрочность катамнеза, можно сказать, что повышение уровня цистатина С как основного маркера СКФ не связано с терапией вилтоларсеном, а вероятно, обусловлено наличием патологии мочевой системы или приемом глюкокортикоидов и увеличением массы тела пациентов.

Пациенты с фоновой патологией почек, наличием микроальбуминурии, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, недоношенные и с низкой массой тела при рождении находятся в группе риска по формированию ХБП и требуют динамического мониторинга почечных функций и наблюдения нефролога [37].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря возможностям современной терапии жизнь пациентов с МДД улучшается и продлевается, но не всегда удается избежать всех последствий заболевания. МДД – мультисистемное заболевание, в связи с чем все пациенты с МДД подвержены осложнениям со стороны различных органов, и если наблюдение за сердечно-сосудистой и дыхательной системой уже вошло в рутинную практику, то мониторирование почечных функций не всегда осуществляется. По многочисленным литературным данным, пациенты с МДД подвержены высокому риску развития ХБП на фоне основного заболевания, а это впоследствии может приводить к повышенной деградации мышечных волокон и усугублению миодистрофии. У всех детей с МДД определение цистатина С является предпочтительным для оценки рСКФ по формуле CKiD $U25_{цис}$. Современная антисмысловая олигонуклеотидная терапия при приеме в терапевтических дозах, по данным собственного наблюдения, в течение 1,5–2 лет лечения практически не влияет на уровень цистатина С, однако, несмотря на это, дети остаются в группе риска по развитию ХБП в связи с течением основного заболевания. По этой причине наблюдение за функцией почек необходимо проводить регулярно у пациентов с МДД. Наблюдение нефролога, соблюдение питьевого режима, регулярная сдача анализов и проведение УЗИ почек помогут вовремя выявить ранние признаки развития заболевания почек и рекомендовать нефропротективную терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patterson G., Conner H., Groneman M., et al. Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach. *Eur J Pharmacol*. 2023;15(947):175675. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175675
2. Duan D., Goemans N., Takeda S., et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;17(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3
3. Ludescher E., Müller G., Ketelsen U.P., et al. Duchenne's muscular dystrophy: also in girls? *Padiatr Padol.* 1984;19(2):161–6.
4. Methodological recommendations. Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy. Early diagnosis, therapy with medicines not registered in the territory of the Russian Federation. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2023;102(6):217–256. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-217-256 (in Russian)
5. Talim B., Malaguti C., Gnudi S., et al. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:294–95. doi: 10.1016/s0960-8966(01)00307-8
6. Dhuri K., Bechtold C., Quijano E., et al. Antisense Oligonucleotides: An Emerging Area in Drug Discovery and Development. *J Clin Med. Jun*. 2020 Jun 26;9(6):2004. doi: 10.3390/jcm9062004
7. Hoy Sh.M. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77:473–479. doi: 10.1007/s40265-017-0711-7
8. Geary R.S., Watanabe T.A., Truong L., et al. Pharmacokinetic properties of 2'-O-(2-methoxy-ethyl)-modified oligonucleotide analogs in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;296:890–897.
9. Frazier K.S. Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicologic Pathology*. 2015;43:78–89. doi: 10.1177/0192623314551840
10. Wu H., Wahane A., Alhamadani F., et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. *Current Opinion in Toxicology*. 2022;32:100373. doi: 10.1016/j.cotox.2022.100373
11. Viltepso® (LP-No. (006482)-(RG-RU)) from the state register of medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

12. Santos R.D., Duell P.B., East C., et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *European Heart Journal*. 2015;36(9):566–75. doi: 10.1093/eurheartj/eht549
13. Goemans N., Mercuri E., Belousova E., et al. A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*. 2018;28(1):4–15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.10.004
14. Frazier K.S. Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. *Toxicologic Pathology*. 2015;43:78–89. doi: 10.1177/0192623314551840
15. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M., et al. Efficacy and Safety of Viltolarsen in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: Results from the Phase 2, Open-Label, 4-Year Extension Study. *J Neuromuscul Dis*. 2023;10(3):439–447. doi: 10.3233/JND-221656
16. Motoki T., Shimizu-Motohashi Y., Komaki H., et al. Treatable renal failure found in non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscular disorders*. 2015;25(10):754–7. doi: 10.1016/j.nmd.2015.07.006
17. Matsumura T., Saito T., Fujimura H., et al. A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011;51(10):743–50. doi: 10.5692/clinicalneurol.51.743
18. Kutluk M.G., Doğan C.S. Kidney involvement and associated risk factors in children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(10):1953–1958. doi: 10.1007/s00467-020-04587-3
19. Engelhardt J.A. Comparative Renal Toxicopathology of Antisense Oligonucleotides. *Nucleic acid therapeutics*. 2016;26(4):199–209. doi: 10.1089/nat.2015.0598
20. Viollet L., Gailey S., Thornton D.J., et al. Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2009;40(3):438–42. doi: 10.1002/mus.21420
21. Prescribing Information List VYONDYS 53 golodirrsen FDA approval 2021. Electronic resource: label (fda.gov). 2024.
22. Prescribing Information List AMONDYS 45 (casimersen). FDA approval 2021. Electronic resource: AMONDYS 45 (casimersen) Label (fda.gov). 2024.
23. Bertram J.F., Douglas-Denton R.N., Diouf B., et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatric nephrology*. 2011;26(9):1529–33. doi: 10.1007/s00467-011-1843-8
24. Schenk S., Schoenhals G.J., de Souza G., et al. A high confidence manually validated human blood plasma protein reference set. *BMC Medical Genomics*. 2008 Sep 15;1:41. doi: 10.1186/1755-8794-1-41
25. Ludwig-Peitsch W.K. Drebrin in Renal Glomeruli. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1006:337–345. doi: 10.1007/978-4-431-56550-5_20
26. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
28. Kao Ch.-L., et al. Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: Mechanism and Clinical Implications – A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 May 27;23(11):6047. doi: 10.3390/ijms23116047
29. Kodippili K., Rudnicki M.A. Satellite cell contribution to disease pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in Physiology*. 2023 May 30;14:1180980. doi: 10.3389/fphys.2023.1180980
30. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid Ch.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009 May 5;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
31. Baiko S.V., Kulakova E.N., Aksenova M.E., et al. Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects. *Nephrology and Dialysis*. 2024;26(2):186–203. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-186-203 (in Russian)
32. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in modern medicine. *Nephrology*. 2012;1:22–39. (in Russian)
33. Skreever E.M., Kootstra-Ros J.E., Doorn J., et al. Kidney Function in Patients with Neuromuscular Disease: Creatinine Versus Cystatin C. *Front Neurol*. 2021 Sep 24;12:688246. doi: 10.3389/fneur.2021.688246
34. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M., et al. The problem of estimating the glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator – Cystatin C. *Nephrology*. *Reviews and lectures*. 2005;9(3):16–27. (in Russian)
35. Pierce C.B., Muñoz A., Ng D.K., et al. Age- and sex-specific clinical equations for estimating glomerular filtration rate in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2021;99(4):948–956. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.047
36. Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(2):125–9. doi: 10.1007/s004670050419
37. Engelhardt J.A. Comparative Renal Toxicopathology of Antisense Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther*. 2016;26(4):199–209. doi: 10.1089/nat.2015.0598

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.014
УДК 616.211-002-053.2

Зарянкина А.И.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Ринит в практике врача-педиатра

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Зарянкина А.И. Ринит в практике врача-педиатра. *Педиатрия Восточная Европа.* 2025;13(1):148–156. https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.014

Подана: 28.01.2025
Принята: 03.03.2025
Контакты: zaryalla@yandex.by

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме – дифференциальной диагностике ринита у детей, преимущественно раннего/дошкольного возраста, рациональной терапии данной патологии с учетом этиопатогенеза.

Описаны факторы риска развития инфекционного ринита как наиболее частой патологии у детей дошкольного возраста. Рассмотрен вопрос механизма действия и важности назначения инозина пранобекса, обладающего комплексным противовирусным и иммуностимулирующим воздействием при инфекционном рините. Инозин пранобекс обеспечивает устойчивый результат при острых и персистирующих вирусных инфекциях – этиологических агентах инфекционного ринита, в том числе в отношении риновируса – основного возбудителя инфекционного ринита. На сегодняшний день доказана роль риновируса как фактора риска развития бронхообструкции и бронхиальной астмы в будущем.

Освещен вклад аллергического ринита в развитие затяжного рецидивирующего инфекционного процесса и вирусов – в образование аллергического воспаления на слизистой оболочке полости носа. Описана необходимость аллергологического обследования детей дошкольного возраста с рекуррентными инфекциями с целью своевременной диагностики аллергического ринита; важность назначения монтелукаста – антилейкотриенового препарата базисной терапии, эффективного, безопасного, без нежелательных явлений – с целью предупреждения прогрессирования процесса и сохранения здоровья и качества жизни ребенку и семье.

Сложности дифференциальной диагностики обострения аллергического ринита и острой респираторной инфекции с поражением верхних дыхательных путей приведены в клиническом случае.

Ключевые слова: дети, инфекционный ринит, аллергический ринит, противовирусная терапия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Zariankina A.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Rhinitis in the Practice of a Pediatrician

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Zariankina A. Rhinitis in the Practice of a Pediatrician. *Pediatrics Eastern Europe.* 2025;13(1):148–156. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.014

Submitted: 28.01.2025
Accepted: 03.03.2025
Contacts: zaryalla@yandex.by

Abstract

The article is devoted to an urgent problem – differential diagnosis of rhinitis in children, mainly of early/preschool age, rational therapy of this pathology, taking into account etiopathogenesis.

Risk factors for the development of infectious rhinitis as the most common pathology in preschool children are described. The issue of the mechanism of action and the importance of prescribing inosine pranobex, which has a complex antiviral and immunostimulating effect in infectious rhinitis, is considered. Inosine pranobex provides a stable result in acute and persistent viral infections – the etiological agents of infectious rhinitis, including rhinovirus – the main causative agent of infectious rhinitis. To date, the role of rhinovirus as a risk factor for the development of bronchial obstruction and bronchial asthma in the future has been proven.

The contribution of allergic rhinitis in the development of a protracted, recurrent infectious process and viruses in the development of allergic inflammation on the nasal mucosa is highlighted. The need for allergological examination of preschool children with recurrent infections in order to timely diagnose allergic rhinitis. The importance of prescribing montelukast, an anti-leukotriene drug for basic therapy, effective, safe, without adverse events, in order to prevent the progression of the process and preserve the health and quality of life of the child and family.

Difficulties in differential diagnosis of exacerbation of allergic rhinitis and acute respiratory infection with damage to the upper respiratory tract are presented in a clinical case.

Keywords: children, infectious rhinitis, allergic rhinitis, antiviral therapy, leukotriene receptor antagonists

Ринит – самое распространенное заболевание органов дыхания у детей и одна из наиболее частых причин обращения к врачу.

Ринит (rhinitis от греч. rhinos – «нос», суффикс it – «воспаление») – воспаление слизистой оболочки полости носа, развивающееся под воздействием различных факторов внешней среды (вирусов, бактерий, аллергенов, триггеров).

Полость носа – это входные ворота не только для воздуха, но и для чужеродных агентов, находящихся во вдыхаемом воздухе. Слизистая оболочка верхних отделов дыхательных путей – главный физиологический барьер, защищающий органы дыхания и весь организм от вредных факторов внешней среды (холод, сухой воздух,

запыленность, вирусы, бактерии). Благодаря толстой, хорошо васкуляризированной слизистой оболочке вдыхаемый воздух согревается и увлажняется. Слизь, выделяемая секреторными клетками поверхностного эпителия слизистой оболочки, адсорбирует пыль и микроорганизмы, мерцательный эпителий удаляет чужеродные агенты, тем самым очищает слизистую дыхательных путей, препятствуя развитию воспаления. При несостоятельности защитного барьера слизистой оболочки микроорганизмы проникают в клетку, происходит освобождение нуклеиновых кислот, репликация, созревание зрелых вирионов, которые выходят в окружающее пространство одновременно с гибелью клетки, формируется воспалительный и иммунный ответ организма, проявляющийся вазодилатацией, повышением сосудистой проницаемости, клеточной инфильтрацией, продукцией различных медиаторов воспаления. Усиливается выделение слизи из серозных и слизистых желез, десквамация эпителиальных клеток, происходят ультраструктурные изменения поверхности клеток реснитчатого эпителия и самих ресничек. И уже через несколько часов после начала острого ринита отмечается нарушение цилиарной активности мерцательного эпителия. Создаются благоприятные условия для присоединения микробной флоры и развития бактериального воспаления [1].

Длительное рецидивирующее воспаление может стать началом хронических воспалительных и аллергических заболеваний со стороны не только полости носа, но и различных отделов бронхолегочной системы.

Общепринято делить риниты на 3 основных клинических фенотипа: инфекционный, аллергический и неаллергический (неинфекционный) [2].

У детей, особенно раннего, дошкольного и младшего школьного возраста, наиболее часто встречается острый ринит вирусной этиологии (инфекционный ринит). Это во многом определяется анатомо-физиологическими особенностями верхних дыхательных путей и организма в целом. Для детей характерна узость носовых ходов, толстая слизистая оболочка полости носа с обильной васкуляризацией в подслизистом слое. Объем ротоглотки мал, язык короткий, широкий, толстый [3, 4]. Все это предрасполагает к выраженному нарушению дыхания через нос при остром рините и у детей новорожденных и первого года жизни может приводить к тяжелому состоянию, требующему экстренной помощи. Воспаление дыхательных путей у детей обусловлено не только анатомо-физиологическими особенностями, но и преморбидным фоном. Незрелость местного иммунитета, проявляющаяся недостаточностью барьерной функции слизистой оболочки полости носа за счет дефицита лизоцима и sIg A, и иммунной системы в целом (несовершенная продукция γ-интерферона, цитотоксической активности естественных киллеров, синтеза Ig) [5, 6] приводит к легкости формирования воспалительного процесса в полости носа и распространению на близлежащие ткани с развитием синусита, фарингита и нижележащие дыхательные пути.

Диатезы (экссудативно-катаральный, лимфатико-гипопластический), рахит, расстройства питания: гипотрофия, паратрофия, белково-энергетическая недостаточность – неблагоприятный преморбидный фон, способствующий развитию воспаления верхних и нижних дыхательных путей.

Доказана рефлекторная взаимосвязь формирования острого ринита и переохлаждения, как местного (чаще ноги), так и общего (организм в целом). При переохлаждении ухудшается работа защитных нервно-рефлекторных механизмов. Ослабление

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

местного и общего иммунитета при переохлаждении всего тела или его частей (чаще ноги и др.) ведет к активации эндогенной флоры, микроорганизмов – сапрофитов полости носа (стафилококков, стрептококков и других микроорганизмов), особенно у ослабленных, часто болеющих детей, регулярно принимающих антибактериальные препараты. Переохлаждение неблагоприятно у детей, имеющих хронические заболевания [7, 8], у детей, часто использующих местные антисептические средства.

Острые респираторные вирусные инфекции в 70,7% случаев протекают с поражением слизистой оболочки полости носа. При этом в половине случаев острый ринит становится проявлением риновирусной инфекции [9].

Риновирусный ринит характеризуется доброкачественным течением с коротким продромальным периодом, острым началом, затруднением носового дыхания, выраженной экссудацией из носовых ходов, чиханием и зудом в результате воспаления и/или дисфункции слизистой оболочки носа [10], с саморазрешением патологического процесса в течение 5–7 дней от начала заболевания. Общие симптомы интоксикации не выражены, ринит протекает в легкой форме, но значительно ухудшает качество жизни пациентов [11].

В последние годы были получены данные, показавшие значительную роль риновируса в развитии обструктивного синдрома, а также большое значение вируса в формировании бронхиальной астмы у детей [12, 13].

Зачастую острая респираторная инфекция у детей начинается с поражения слизистой носа и в дальнейшем распространяется на нижележащие дыхательные пути, вызывая развитие бронхита, в том числе обструктивного. Респираторные инфекции с бронхиальной обструкцией в раннем возрасте примерно в 90% случаев имеют вирусную этиологию. В первые 6 месяцев жизни бронхообструкция чаще связана с респираторно-синцитиальным вирусом, в дальнейшем основная этиологическая роль принадлежит человеческому риновирусу [14].

Для риновирусной инфекции доказан синергизм с аллергическим воспалением [14]. У здоровых людей плазмоцитоидные дендритные клетки (PDCs) в ответ на внедрение вируса в организм продуцируют интерфероны (ИФН). При аллергическом воспалении PDCs активно экспрессируют рецептор для IgE – FceRI, что приводит к снижению продукции интерферонов. В результате подавления интерферонового ответа происходит увеличение вирусной репликации [15]. Генетическое обследование новорожденных в 2 когортах показало, что вариант генотипа локуса 17q21 оказывает значительное влияние на риск развития риновирусного обструктивного бронхита у младенцев и вероятность формирования у них аллергического воспаления [16]. Это говорит о необходимости элиминационной этиотропной терапии острого ринита, этиологическим фактором которого в большинстве случаев является риновирус, с целью предупреждения формирования аллергического воспаления дыхательных путей и бронхиальной астмы в будущем.

Острый ринит могут вызывать любые респираторные вирусы. Клинические проявления ринита, вызванные различными респираторными вирусами, схожи и не требуют этиологического диагноза. Данные, полученные в последнее время, о роли респираторных вирусов в формировании аллергического воспаления и бронхиальной астмы в будущем требуют этиотропной элиминационной терапии вирусных инфекций, в том числе острого ринита. Инозин пранобекс (Гроприносин) обладает прямым противовирусным действием, блокирует размножение вирусных частиц

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

путем повреждения генетического аппарата, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов [17], уменьшает клинические проявления вирусных инфекций, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма. Инозин пранобекс оказывает иммуностимулирующее воздействие, восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитов, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитов под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Инозин пранобекс стимулирует активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, γ-интерферона, интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-2, снижает образование противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [18], что очень важно в условиях иммуносупрессии, развитие которой характерно при вирусном инфицировании. Комплексное противовирусное и иммуностимулирующее действие инозина пранобекса (препарата Гроприносин, «Гедеон Рихтер») обеспечивает устойчивый результат при персистирующих вирусных инфекциях. Гроприносин назначается детям с возраста 1 года (сироп) из расчета 1 мл/кг в 3–4 приема, с 6 лет (таблетки) из расчета 50 мг/кг в 3–4 приема [19] на период острого процесса плюс 1–2 дня после уменьшения выраженности симптомов.

В 87% случаев частые рецидивы респираторных заболеваний у детей обусловлены герпес-вирусами: Эпштейна – Барр, ЦМВ или ВГЧ 6-го типа, протекающих с клиникой острых респираторных инфекций, при этом в 44% случаев присоединяется бактериальная флора [20]. Изучение роли герпес-вирусов в развитии рецидивирующих респираторных заболеваний говорит о необходимости применения инозина пранобекса – препарата с широким спектром противовирусной активности, подавляющего не только респираторные вирусы, но и вирусы семейства герпесов. При герпес-вирусной инфекции (Herpes Simplex) Гроприносин назначается в течение 2 недель. При рецидивирующей респираторной инфекции, вызванной респираторными вирусами, герпес-вирусами, – в течение 3 недель или три 7–10-дневных курса с интервалом 7–10 дней [21].

Врожденная узость носовых ходов, искривление носовой перегородки, гипертрофия аденоидов – это неблагоприятный фон, который предрасполагает к частым, длительным рецидивирующим ринитам инфекционной природы [22].

Из неинфекционных (неаллергических) ринитов наиболее часто встречается вазомоторный (идиопатический) ринит. Вазомоторный ринит – хроническое заболевание, при котором дилатация сосудов носовых раковин и/или назальная гиперреактивность развивается под воздействием неспецифических экзогенных или эндогенных факторов без участия иммунологических механизмов и не сопровождается эозинофилией [23]. Семейный аллергоанамнез у таких пациентов не отягощен. Сенсибилизация при обследовании не выявляется. Исключение интраназальной инфекции и аллергической сенсибилизации говорит в пользу вазомоторного ринита.

Для неаллергического ринита с эозинофильным синдромом характерно: выраженная эозинофилия (80–90%) при цитологическом исследовании назальной слизи, отсутствие сенсибилизации, отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза, хороший ответ на интраназальные глюкокортикостероиды.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Лекарственно-индуцированный ринит свойствен для детей старшего возраста. При риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета. Характерен положительный ответ на терапию интраназальными глюкокортикостероидами [24].

Основная роль в развитии длительного рецидивирующего ринита у детей в настоящее время принадлежит аллергическому риниту. По данным различных авторов, в мире насчитывается более 600 млн человек, страдающих аллергическим ринитом. От 10% до 25% населения развитых стран отмечают симптомы аллергического ринита [25]. Большую роль в развитии ринита играет отягощенный семейный аллергологический анамнез и неблагоприятный аллергический фон самого ребенка.

В основе развития аллергического ринита лежит IgE-обусловленное аллергическое воспаление слизистой оболочки носа вследствие воздействия причинно-значимого аллергена [2, 26]. Наиболее частые аллергены, провоцирующие развитие и поддерживающие аллергическое воспаление, – клещи домашней пыли, аллергены животных (собак, кошек), пыльца растений [2, 25]. К классическим проявлениям аллергического ринита относят: ринорею, чихание (нередко приступообразное, повторяющееся), зуд или жжение в носу (иногда зуд неба и глотки), назальную обструкцию, что проявляется дыханием через рот, сопением, храпом, апноэ, изменением и гнусавостью голоса. Потемнение нижнего века и периорбитальной области – характерный признак аллергического ринита у детей [27].

Далеко не всегда аллергический ринит у детей, особенно дошкольного возраста, протекает в классическом варианте. Необязательно участковый доктор при наличии ринита у ребенка раннего/дошкольного возраста диагностирует аллергический ринит, особенно при наличии слизистого, слизисто-гнойного отделяемого. Это связано с тем, что для детей данного возраста более характерны респираторные инфекции, что и определяет диагноз острой респираторной инфекции. Однако наличие атопии существенно увеличивает риск развития инфекций верхних дыхательных путей среди детей дошкольного возраста [28]. Дети с аллергическими заболеваниями в 13 раз чаще болеют респираторными инфекциями по сравнению с детьми без проявлений аллергии. У детей с аллергическим ринитом в 6 раз чаще развивается средний отит на фоне острых респираторных вирусных инфекций, в 5 раз чаще – фарингит, в 4 раза чаще – пневмония [29]. В свою очередь респираторные вирусы поддерживают и усугубляют аллергическое воспаление, способствуя формированию и обострению аллергических заболеваний [14].

Сложность диагностики на амбулаторном этапе аллергического ринита у ребенка раннего возраста и связанная с этим неэффективность терапии подтверждаются клиническим случаем.

Мальчик, 3 года. Поступил в педиатрическое отделение детской больницы с жалобами мамы на нарушение дыхания через нос, слизистое отделяемое из носа. Данные симптомы беспокоят ребенка около года. Год назад мальчик пошел в детское дошкольное учреждение, начал часто болеть респираторными инфекциями. Нарушение носового дыхания – самое распространенное проявление острой респираторной инфекции. Ринит носил упорный рецидивирующий характер, ухудшая качество жизни. За прошедший год мальчик перенес 8 острых респираторных инфекций, которые протекали с температурной реакцией, кашлем, выраженной назальной обструкцией, дважды с бронхообструкцией и длительно сохраняющимся рецидивирующим ринитом. Со слов мамы, она не помнит, чтобы у ребенка в течение последнего

года было свободное дыхание через нос. При неоднократном обращении к участковому педиатру рекомендована противовирусная, симптоматическая терапия, промывание носа физиологическим/гипертоническим раствором.

Мальчик от 2-й беременности, 2 срочных родов. Родился с массой 3700 г, ростом 55 см. Оценка по Апгар 8/8 баллов. На грудном вскармливании находился 8 месяцев, прикормы вводились по возрасту. Рос и развивался нормально. На первом году жизни отмечались проявления экссудативно-катарального диатеза. Масса тела – 15 кг, рост – 97 см. Физическое развитие среднее гармоничное. Привит по возрасту. В семье есть старший ребенок, 5 лет.

Семейный анамнез: у мамы – бронхиальная астма.

Обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма – без патологии.

Микробиологическое исследование на флору и чувствительность к антибиотикам биологического материала из носа: отрицательный; из зева – отрицательный.

Мазки на эозинофилы из носа: эозинофилы 14%, лейкоциты – в большом количестве.

ИФА на атипичную флору (микоплазмы, хламидии): результат отрицательный.

Определение уровня иммуноглобулинов Ig A, M, G – в пределах нормы.

Анализ на энтеробиоз (дважды) – не обнаружены.

Кал на яйца гельминтов, цисты лямблий (дважды) – не обнаружены.

Аллергопанель педиатрическая: выявлен повышенный IgE к казеину молока, эпителию и шерсти собаки. Низкий IgE – к клещу домашней пыли, эпителию и шерсти кошки. Ниже порогового – к белку яйца, говядине, моркови, картофелю, пшеничной муке, меду, цитрусовым, яду пчелы, яду шмеля.

Аллергопанель респираторная: выявлен низкий IgE к эпителию и шерсти кошки. Ниже порогового – к смеси пыльцы трав, смеси пыльцы зерновых, пыльце полыни, подсолнечника, эпителию и шерсти хомяка.

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: аллергический ринит, среднетяжелое персистирующее течение, период обострения.

Проведенное лечение: монтелукаст, цетиризин, мометазон в нос.

Выписан с улучшением.

Рекомендовано: продолжить прием монтелукаста до 3 месяцев, цетиризина до 1 месяца, мометазона в нос в течение 1 месяца, промывание носа гипертоническим солевым раствором. Повторная консультация аллерголога через 3 месяца.

Ребенку был назначен Синглон – монтелукаст («Гедеон Рихтер»), который обладает высоким профилем эффективности и безопасности [30], сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентностью [31] и не имеет побочных эффектов.

Монтелукаст (Синглон) – антагонист лейкотриеновых рецепторов, препарат, который позволяет контролировать патологический аллергический процесс. Лейкотриены играют одну из главных ролей в патогенезе аллергического воспаления. Цистеиниловые лейкотриены (LTC4, LTD4, LTE4) являются мощными воспалительными эйкозаноидами, которые высвобождаются из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами, которые находятся в дыхательных путях и приводят к бронхоспазму, повышенному выделению секрета слизистой оболочкой, повышенной проницаемости сосудов, привлечению эозинофилов в очаг

аллергического воспаления [32]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов блокируют возможность лейкотриенов связываться с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами дыхательных путей и тем самым препятствовать развитию аллергического воспаления. Монтелукаст обладает не только противовоспалительной, но и противовирусной активностью, поэтому применение монтелукаста у детей с острой респираторной вирусной инфекцией не только оправдано, но и показано [33]. Аллергический ринит, рецидивирующие респираторные инфекции на неблагоприятном аллергологическом фоне – показание для назначения антилейкотриеновых препаратов.

Монтелукаст относится к препаратам базисной терапии аллергических заболеваний и назначается 1 раз в сутки в течение 1–3 месяцев с целью предупреждения развития обострений и прогрессирования процесса.

Препарат разрешен детям с 2 лет. Доза препарата зависит от возраста: детям 2–5 лет назначается 4 мг 1 раз в сутки, в возрасте 6–14 лет – 5 мг 1 раз в сутки, детям 14 лет и старше – 10 мг 1 раз в сутки [34].

Проведенный курс терапии показал хороший результат. В течение 6 месяцев, прошедших со дня выписки ребенка, мальчик за медицинской помощью не обращался, на протяжении всего этого времени дыхание через нос свободное.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ринита – это проблема качества жизни ребенка и семьи. Это зачастую необоснованное применение лекарственных средств, которые не только не дают эффекта, но и могут нанести существенный вред здоровью.

Тщательный сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза, в том числе аллергологического, учет особенностей клинической картины позволит правильно подойти к этиологической диагностике, следовательно, и к рациональной терапии в каждом конкретном случае.

Клинический случай описан для врачей-педиатров, врачей общей практики, оториноларингологов с целью акцентирования внимания на семейном аллергоанамнезе, аллергическом фоне у детей с частыми респираторными инфекциями, особенно протекающими с поражением верхних дыхательных путей. Рациональная противовирусная терапия с использованием инозина пранобекса (Гроприносин®) – противовирусного препарата с широким спектром противовирусной активности в отношении респираторных вирусов, в том числе вирусов гриппа, SARS-CoV-2, вирусов семейства герпесов, риновирусов; ранняя диагностика аллергического ринита у детей с рекуррентными инфекциями, детей с постоянным ринитом, клинически – инфекционным; назначение монтелукаста (Синглон®) – препарата базисной терапии – позволят предупредить прогрессирование процесса и сохранить здоровье и качество жизни ребенку и семье.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpova E.P., Tulupov D.A. Features of antibacterial therapy for acute rhinosinusitis in children with chronic adenoiditis. *Pediatrics*. 2009;87(2):116–118. (in Russian)
2. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/ all.12235

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

3. Radtsig E.Yu. Age-related features of the course and treatment of rhinitis in infants and young children. *Pediatrics.* 2010;89(4):96–101. (in Russian)
4. Sax F.F. (1993) *Atlas of topographic anatomy of the newborn*.
5. Marushko Yu.V. Experience in the use of topical decongestants in young children. *Attending physician*. 2010;11:86–90. (in Russian)
6. Shabalov N.P., et al. (2020) *Neonatology: in 2 volumes*. T. 1. 7th ed., processed and additional.
7. Kryukov A.I. (2008) *Acute rhinitis. Otorhinolaryngology: national guide.* Ed. V.T. Palchuna. Pp. 400–407. (in Russian)
8. Sedinkin A.A., Shubin M.N. Acute inflammation of the nasal mucosa and paranasal sinuses. *Consilium Medicum*. 2000;2(8):326–332. (in Russian)
9. Kahbazi N., Fahmizad A., Armin S., et al. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2011;58(4):289–296.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino12.000
11. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc 11. doi: 10.3205/cto000126
12. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667–72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC
13. Kotaniemi-Syrjanen A., Vainionpaa R., Reijonen T.M., et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):66–71. doi: 10.1067/mai.2003.33
14. Jackson D.J., Gern J.E., Lemanske R.F. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):659–65. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.002
15. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:163–183. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101345
16. Calxşkan M., Bochkov Y.A., Kreiner-Müller E., et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398–407. doi: 10.1056/NEJMoa1211592
17. Ruzhentsova T., Meshkova N., Shushakova E. Tactics for managing recurrent broncho-obstructive syndrome in children. *Attending physician.* 2019;10:17–19. doi: 10.34883/PI.2024.12.1.013 (in Russian)
18. Instructions for use Groprinosin®. VIDAL, reference book of medicines electronic edition 2023. update date: 2023.03.22.
19. Instructions for medical use of the drug Groprinosin® for specialists 2209_96_01_06_10_15_19_s.pdf (in Russian).
20. El-Azami-El-Idrissi M., Lakhdar-Idrissi M., Chaouki S. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J*. 2016;24:53. doi: 10.11604/pamj.2016.24.53.3481
21. Martin J., Townshend J., Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001277
22. Kryukov A.I., Ivoilov A.Yu., Arkhangelskaya I.I. Acute rhinitis in childhood. *RMJ*. 2011;24:1496. (in Russian)
23. Vasomotor rhinitis: an unsolved problem. Review of the speech of the D.P. Poliakov. Pediatrics. *Consilium Medicum*. 2019;1:29–32. doi: 10.26442/26586630.2019.1.190340 (in Russian)
24. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Selimzyanova L.R. Rhinitis in Children: Current Aspects of Diagnosis and Treatment. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):149–157. doi: 10.15690/pf.v13i2.1556 (in Russian)
25. Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. (ed.) (2015) *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis* [Internet]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
26. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., et al. Modern principles of allergic rhinitis therapy in children. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(1):6–14. doi: 10.15690/pf.v11i1.889 (in Russian)
27. Akdis C.A., Agache I. (ed.) (2019) *Global atlas of allergy* [Internet]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
28. Kvaerner K.J., et al. Upper Respiratory Morbidity in Preschool Children. A Cross-sectional Study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2000;126(10):1201.
29. Sebekina O.V. Acute respiratory viral infections in a patient with allergic rhinitis. *Asthma and allergies*. 2017;1:14–18. (in Russian)
30. Goryachkina L.A., Nasunova A.Yu. The role of antileukotriene drugs in the therapy of bronchial asthma. *Consilium Medicum.* 2014;3:9–13. (in Russian)
31. Nenasheva N.M. Role of antileukotriene drugs in achievement of bronchial asthma control. *Meditsinskiy sovet*. 2017;18:44–55. doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-44-55 (in Russian)
32. Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2019;64(4):128–132. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132 (in Russian)
33. Antonovich Zh.V. A patient with a lingering cough in the face of the COVID-19 pandemic. *Semeinyi doctor*. 2020;3:32–37. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-129-132 (in Russian)
34. Instructions for medical use of the drug Singlon®. 9737_11_16_i.pdf (in Russian)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА ЛЕТКОВСКАЯ

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета

– **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
– 7 августа 1984 года я поступила на педиатрический факультет Минского государственного медицинского института, а педиатром захотела стать в детстве – очень нравилась детский врач Валентина Михайловна Руммо, мама нашего знаменитого Олега Олеговича, которая была очень близка нашей семье.

– **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
– Учителями в моей специальности считаю Евгения Давыдовича Черствого и Гарину Ивановну Кравцову, а мои любимые учителя в педиатрии – Александр Васильевич Сукало, Анатолий Викторович Сикорский, Татьяна Ивановна Козарезова.

– **Какие пункты клятвы Гиппократа наиболее значимы лично для Вас?**
– «…считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями…».

– **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
– Желанием максимально помочь пациенту всегда.

– **Какова сфера Ваших научных интересов?**
– Гломерулярные заболевания почек у детей, рак предстательной железы.

– **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
– Возможность работать в потрясающей команде единомышленников на кафедре, в восхитительной междисциплинарной команде с ведущими клиницистами нашей страны.

– **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
– Общение с близкими, друзьями, учениками.

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 I. 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. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация 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 подрисуночные подписи. Подрисуночная 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.

СИНГЛОН®
монтелукаст натрия

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

На правах рекламы. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные или побочные реакции.
Применение во время беременности и лактации только в случае явной необходимости.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

Гедеон Рихтер ОАО