2024 16+
ТОМ 15 Volume
Выпуск 4 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution “Science Center of Children’s Health” (Moscow, Russia).

E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshchekova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), President of Children’s Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Подписка на электронную версию журнала:
https://journals.eco-vector.com/pediatr/about/subscriptions

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Издатель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., д. 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51,
e-mail: nl@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 4-12198-lv.
Подписано в печать 28.08.2024
Выход в свет 09.09.2024

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства.

© Эко-Вектор, 2024

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., директор. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Panferov – Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko – Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Timchenko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova – Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V.G. Chasnyk – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY"
International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni – Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom – Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur – Prof., PhD (medicine), Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer – Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky – Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva – Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai – Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy – Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova – Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva – Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova – Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian – Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

V.K. Yuryev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ю.С. Александрович, Е.Н. Балашова, И.В. Боронина, А.Н. Завьялова, Л.С. Золотарева, Д.О. Иванов, О.К. Кирилочев, И.А. Лисица, А.И. Макулова, П.И. Миронов, Р.А. Осокина, Е.Ю. Павловская, Д.А. Попов, К.В. Пшениснов, В.А. Сергеева, К.В. Середняков, Л.А. Федорова, А.В. Агафонова

Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Косулин, А.В. Подкаменев, Н.А. Лукина, А.К. Авдовская, Е.А. Мельникова, Р.А. Ти

Энтеропластика Yang–Monti в модификации Casale при синдроме короткой кишки: предварительный геометрический анализ 55

ОБЗОРЫ

Ю.В. Быков

Отек головного мозга и когнитивная дисфункция: патофизиологические взаимосвязи при диабетическом кетоацидозе в детском возрасте 63

И.А. Ершов, А.Г. Васильев, В.А. Резник, А.Н. Тайц, М.А. Пугачева, И.З. Бикбов, Н.И. Агалакова

Современные представления о классификации и патогенезе преэклампсии 73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Дроздова, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова

Макроамилаземия — редкий вариант гиперамилаземии у детей 85

Е.В. Стежкина, Ю.А. Умеров, С.С. Соловьева, Т.А. Терехина, В.В. Смирнова

Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени 93

К.И. Пшеничная, Т.А. Мельникова, Н.А. Ощенкова, Е.В. Снегова, А.Д. Ситникова, В.В. Баранова

Анемия хронических больных у ребенка с выявленным впервые гипопаратиреозом 103

ПРОЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Д.О. Иванов, А.Б. Пальчик, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

Паралич Эрба при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) 111

ИСТОРИЯ

Е.Б. Башнина, Л.В. Тыртова, Ю.Л. Скородок, О.С. Берсенева

Сто лет эндокринологии в России. Из истории детской эндокринологии в Санкт-Петербурге 125

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

Yu.S. Aleksandrovich, E.N. Balashova, I.V. Boronina, A.N. Zavyalova, L.S. Zolotareva, D.O. Ivanov, O.K. Kirilochev, I.A. Lisitsa, A.I. Makulova, P.I. Mironov, R.A. Osokina, E.Yu. Pavlovskaya, D.A. Popov, K.V. Pshenisnov, V.A. Sergeeva, K.V. Serednyakov, L.A. Fedorova, A.V. Agafonova

Sepsis in newborns (Draft federal guidelines) 5

ORIGINAL STUDIES

A.V. Kosulin, A.V. Podkamenev, N.A. Lukina, A.K. Avdovskaya, E.A. Melnikova, R.A. Ti

Yang–Monti–Casale procedure for short bowel syndrome: preliminary geometric analysis 55

REVIEWS

Yu.V. Bykov

Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood 63

I.A. Ershov, A.G. Vasiliev, V.A. Reznik, A.N. Taits, M.A. Pugacheva, I.Z. Bibkov, N.I. Agalakova

Classification and pathogenesis of preeclampsia: contemporary concepts 73

CLINICAL OBSERVATION

S.N. Drozdova, E.A. Kornienko, E.L. Moiseikova

Macroamylasemia — a rare variant of hyperamylasemia in pediatric practice 85

E.V. Stezhkina, Yu.A. Umerov, S.S. Solovyova, T.A. Terekhina, V.V. Smirnova

A clinical case of the triple targeted therapy in a patient with cystic fibrosis complicated with liver cirrhosis 93

K.I. Pshenichnaya, T.A. Melnikova, N.A. Oshchenkova, E.V. Snegova, A.D. Sitnikova, V.V. Baranova

Anaemia in a child with chronical disease and a newly diagnosed hypoparathyreosis 103

DRAFT CLINICAL RECOMMENDATIONS

D.O. Ivanov, A.B. Palchik, M.Yu. Fomina, A.E. Ponyatishin, A.V. Minin

Erb palsy due to birth injury (a draft of the clinical recommendations). 111

HISTORY

E.B. Bashnina, L.V. Tyrtova, Yu.L. Skorodok, O.S. Berseneva

One hundred years of endocrinology in Russia. From the history of pediatric endocrinology in Saint Petersburg 125

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций)

Ю.С. Александрович [1], Е.Н. Балашова [2], И.В. Боронина [3], А.Н. Завьялова [1], Л.С. Золотарева [4], Д.О. Иванов [1], О.К. Кирилочев [5], И.А. Лисица [1], А.И. Макулова [4, 6], П.И. Миронов [7], Р.А. Осокина [8], Е.Ю. Павловская [1], Д.А. Попов [8], К.В. Пшениснов [1], В.А. Сергеева [9], К.В. Середняков [1], Л.А. Федорова [1], А.В. Агафонова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия;
[3] Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;
[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
[5] Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия;
[6] Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия;
[7] Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;
[8] Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия;
[9] Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

АННОТАЦИЯ

Сепсис новорожденных является одним из наиболее тяжелых заболеваний неонатального периода с высокой вероятностью развития полиорганной дисфункции, септического шока и неблагоприятного исхода. Представлен проект федеральных клинических рекомендаций по лечению сепсиса у новорожденных, которые были разработаны с учетом принципов доказательной медицины. В процессе подготовки клинических рекомендаций были сформулированы ключевые вопросы по формуле PIPOH: P (population) — популяция пациентов и характеристика заболевания (новорожденные с сепсисом и септическим шоком); I (interventions) — вмешательства (мероприятия интенсивной терапии); P (professionals) — целевая аудитория клинических рекомендаций (врачи — анестезиологи-реаниматологи, врачи-неонатологи, врачи-педиатры, врачи-хирурги, врачи-инфекционисты); O (outcomes) — ожидаемые исходы, которые могут быть улучшены (исходы пациентов, показатели системы здравоохранения, эпидемиологические показатели и др.); H (health care setting) — место оказания медицинской помощи (амбулатория, стационар, отделение реанимации и интенсивной терапии). Проект включает в себя разделы по этиологии, патогенезу и диагностике сепсиса у новорожденных. Особое внимание уделено вопросам микробиологической диагностики, выявлению возбудителя, антибактериальной терапии, респираторной и нутритивной поддержке, вопросам экстракорпоральной гемокоррекции, применению внутривенных иммуноглобулинов. Одним из обязательных элементов терапии является раннее начало энтерального питания с использованием грудного молока, применение которого можно отнести к одному из наиболее эффективных методов профилактики позднего сепсиса у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; новорожденные; диагностика; лечение; профилактика; исход; клинические рекомендации.

Как цитировать

Александрович Ю.С., Балашова Е.Н., Боронина И.В., Завьялова А.Н., Золотарева Л.С., Иванов Д.О., Кирилочев О.К., Лисица И.А., Макулова А.И., Миронов П.И., Осокина Р.А., Павловская Е.Ю., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Сергеева В.А., Середняков К.В., Федорова Л.А., Агафонова А.В. Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 4. С. 5–53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Рукопись получена: 25.06.2024 **Рукопись одобрена:** 15.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Sepsis in newborns (Draft federal guidelines)

Yuri S. Aleksandrovich [1], Ekaterina N. Balashova [2], Irina V. Boronina [3], Anna N. Zavyalova [1], Lyubov S. Zolotareva [4], Dmitry O. Ivanov [1], Oleg K. Kirilochev [5], Ivan A. Lisitsa [1], Anastasiya I. Makulova [4, 6], Petr I. Mironov [7], Regina A. Osokina [8], Ekaterina Yu. Pavlovskaya [1], Dmitry A. Popov [8], Konstantin V. Pshenisnov [1], Vera A. Sergeeva [9], Konstantin V. Serednyakov [1], Larisa A. Fedorova [1], Anna V. Agafonova [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;
[3] Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;
[4] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[5] Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;
[6] Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia;
[7] Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia;
[8] Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;
[9] Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the most severe diseases of the neonatal period with a high probability of developing multiple organ dysfunction, septic shock and an unfavorable outcome. The purpose of this publication is to present draft federal clinical guidelines for the treatment of sepsis in newborns, which were developed taking into account the principles of evidence-based medicine. During the preparation of clinical guidelines, key questions were formulated using the PIPOH formula: P (population) — patient population and disease characteristics (neonate with sepsis and septic shock); I (interventions) — intensive care measures; P (professionals) — target audience of clinical recommendations (anesthesiologists, intensive care physicians, neonatologists, pediatricians, surgeons, infectious disease doctors); O (outcomes) — expected outcomes that can be improved (patient outcomes, health system indicators, epidemiological indicators, etc.); H (health care setting) — place of medical care (outpatient clinic, hospital, intensive care unit). The project includes sections on the etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis in newborns. Particular attention is paid to the issues of microbiological diagnostics, identification of the pathogen, antibacterial therapy, respiratory and nutritional support, extracorporeal hemocorrection, the use of intravenous immunoglobulins. It has been demonstrated that one of the mandatory elements of therapy is the early initiation of enteral nutrition using breast milk, the use of which is one of the most effective methods for the prevention of late sepsis in premature newborns with low and extremely low birth weight.

Keywords: sepsis; septic shock; newborns; diagnosis; treatment; prevention, outcome; clinical recommendations.

To cite this article

Aleksandrovich YuS, Balashova EN, Boronina IV, Zavyalova AN, Zolotareva LS, Ivanov DO, Kirilochev OK, Lisitsa IA, Makulova AI, Mironov PI, Osokina RA, Pavlovskaya EYu, Popov DA, Pshenisnov KV, Sergeeva VA, Serednyakov KV, Fedorova LA, Agafonova AV. Sepsis in newborns (Draft federal guidelines). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):5–53. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Received: 25.06.2024 **Accepted:** 15.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Неонатальный сепсис — подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 суток жизни.

Септический шок (СШ) — остро возникшее расстройство гемодинамики, характеризующееся критическим уменьшением тканевого кровотока, клиническим проявлением которого являются признаки системной гипоперфузии (артериальная гипотензия, олигурия, гиперлактатемия) у пациента с подозреваемой или доказанной инфекцией.

Инфекция (инфекционный процесс) — взаимодействие возбудителя заболевания с организмом человека или животного, проявляющееся болезнью либо носительством.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сепсис новорожденных — подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 сут жизни [2, 9, 12, 14, 20].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сепсис новорожденных могут вызывать грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микробы (табл. 1), при этом этиология неонатального сепсиса существенно отличается в зависимости от времени инфицирования плода и новорожденного (антенатальное, интранатальное и постнатальное) и входных ворот инфекции [12, 14, 20].

При анте- и интранатальном инфицировании большую роль играет флора матери, при постнатальном — госпитальные микроорганизмы. В случаях постнатального инфицирования основной путь передачи бактериальной флоры — контактный. Основные источники инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — это персонал и непосредственно пациенты.

Известно, что грамотрицательная флора размножается в водных и слабых растворах антисептиков (не спиртосодержащих), грамположительная флора (особенно стафилококки) колонизирует руки персонала, и в силу своей гидрофобности *Staphylococcus epidermidis* способен адгезировать на пластиковые и полимерные материалы (катетеры, зонды и проч.). Анаэробная флора может вызывать неонатальный сепсис в случаях пылевого, вне больничного «загрязнения», например при домашних родах или при инфицированных ранах, а также в случаях попадания возбудителя (*Clostridium difficile*) на брюшину, а затем в кровь при некротизирующем энтероколите, перфорации кишечника у новорожденных.

Этиологический диагноз неонатального сепсиса обычно подтверждается положительным высевом из крови, при этом отрицательный результат исследования не исключает диагноза «сепсис» [162, 193].

Отрицательные результаты чаще всего обусловлены назначением антибиотиков до исследования крови на стерильность [73, 158].

Грибы рода *Candida* (*C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei, C. auris* и др.) также могут вызывать генерализованную инфекцию, но в настоящее время неонатальный кандидоз считается другой нозологической единицей — «инвазивный кандидоз» (шифр по МКБ-Х — Р 37.5) [136].

Такие инфекции, специфические для перинатального периода, например урогенитальный и респираторный микоплазмоз (*Mycoplasma hominis, M. pneumoniae, M. genitalium, Ureaplasma urealyticum*), хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis, Ch. psittaci, Ch. pneumoniae*), цитомегаловирусная и герпетическая инфекция,

Таблица 1. Этиология сепсиса у новорожденных в зависимости от сроков манифестации
Table 1. Etiology of neonatal sepsis by onset

Ранний неонатальный сепсис / Early neonatal sepsis	Поздний неонатальный сепсис / Late neonatal sepsis
1. Стрептококки группы В / Group B *streptococci*	1. Коагулазо-негативные стафилококки / Coagulase-negative *staphylococci*
2. *Escherichia coli*	2. *Staphylococcus aureus*
3. Коагулазо-негативные стафилококки / Coagulase-negative staphylococci	3. *Escherichia coli*
4. *Haemophilus influenza*	4. *Klebsiella pneumoniae*
5. *Listeria monocytogenes*	5. *Pseudomonas*
	6. *Enterobacter*
	7. *Candida* spp.
	8. Стрептококки группы В / Group B streptococci
	9. *Serratia*
	10. *Acinetobacter*

токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) и прочие, известны как TORCH-синдром [7, 12, 20].

Самые тяжелые, угрожающие жизни, инфекции вызывают полирезистентные микроорганизмы, которых Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как «ESCAPE»-патогены (от *англ.* escape — ускользать, избегать, спасаться), поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов (см. табл. 1) [154]. К ним относятся *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.

Патогенез

На фоне течения инфекционного процесса отмечается активация про- и противовоспалительных цитокинов, контроль за синтезом которых в условиях иммунного дисбаланса значительно нарушен, что приводит к вторичному повреждению систем органов и развитию полиорганной дисфункции [25, 67, 162, 165–167, 189]. В результате реализации эффектов цитокинов формируется фенотип сепсиса с участием неиммунологических звеньев патогенеза с включением в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного звеньев [67, 86, 165, 188].

Особенности патогенеза и течения раннего неонатального сепсиса

1. Возбудителями восходящей инфекции являются аэробные и анаэробные микробы, обитающие в родовых путях матери.

2. Наиболее часто заражение происходит во время I и II периодов родов, но может произойти и во время беременности.

3. Вероятность развития хориоамнионита и восходящей инфекции имеет положительную корреляционную связь со сроком безводного периода, с увеличением длительности которого вероятность развития сепсиса существенно возрастает.

4. Факторами риска ранней неонатальной инфекции являются травматичные, тяжелые и преждевременные роды.

5. Наиболее опасный вариант восходящей инфекции — аспирация и заглатывание плодом бактерий из околоплодных вод, что приводит к развитию врожденной пневмонии или системной инфекции, клинические проявления которых могут возникнуть как до (тахикардия, симптомы внутриутробной гипоксии плода), так и после рождения (перинатальная асфиксия). В большинстве случаев симптомы инфекции появляются спустя несколько часов или суток после рождения (респираторный дистресс, острая недостаточность кровообращения, шок).

Особенности патогенеза позднего неонатального сепсиса

1. Наиболее часто заражение происходит в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций или в домашних условиях.

2. Инвазивные манипуляции (интубация трахеи, катетеризация сосудов пуповины) и реанимационные мероприятия увеличивают риск развития бактериальной инфекции.

3. Основной путь передачи — контактно-бытовой.

4. Инфекции ЦНС (менингит) и генерализованная системная реакция в большинстве случаев развиваются в результате гематогенной диссеминации.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неонатальный сепсис — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у детей первого месяца жизни, что обусловливает существенный социально-экономический ущерб и возрастающую нагрузку на систему здравоохранения [23, 75].

Частота развития сепсиса у новорожденных зависит от множества факторов, основными из которых являются климатические условия, демографическая и экономическая характеристика государства [156]. Вероятность развития фатальных случаев сепсиса у новорожденных в развивающихся странах значительно выше по сравнению с развитыми [172].

Среди инфекционных заболеваний детского возраста сепсис и СШ являются ведущей причиной смертности [66]. Согласно международному многоцентровому исследованию, в ОРИТ педиатрического профиля сепсис встречается у 8,2 % пациентов, а общая летальность варьирует от 21 до 50 % в зависимости от континента [184].

В США частота раннего неонатального сепсиса с положительным результатом бактериологического исследования составляет 0,3–2 на 1 тыс. живорождений. Только у 3–8 % новорожденных сепсис будет подтвержден путем выделения возбудителя.

На основании метаанализа, проведенного в странах с высоким уровнем дохода, выявлено, что заболеваемость сепсисом у детей составляла от 22 до 48 тыс. человек в год [183, 184]. Частота сепсиса у новорожденных в Российской Федерации в доступной литературе не продемонстрирована, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что неонатальный сепсис является не основным заболеванием, а осложнением других патологических процессов.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2021 г.), заболеваемость бактериальным сепсисом составляет 0,1 % среди всех живорожденных. Общая летальность достигает 24,4 %, при этом 58,7 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Заболеваемость среди доношенных крайне невелика (0,03 %), в то время как у недоношенных новорожденных она равна 1,1 %. Летальность у доношенных составляет 15,8 %, среди недоношенных с сепсисом — 31,6 %.

Заболеваемость сепсисом у детей с весом при рождении менее 1000 г максимальна — 8,2 %. Летальность

составляет 42,5 %, из них 51 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Заболеваемость сепсисом среди детей с весом при рождении более 1000 г (включая доношенных и недоношенных новорожденных) составляет 0,06 %. Летальность составляет 19,5 %, из них 67,2 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Перинатальная гипоксия и асфиксия в родах, аспирация мекония, колонизация стрептококками группы В беременных, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, вагинальное обследование более 3 раз, низкий срок гестации, инфекции урогенитального тракта матери, перинатальная лихорадка, очень низкий вес при рождении и дефицит витамина D в крови матери и только что родившегося новорожденного можно считать факторами риска раннего неонатального сепсиса [14, 38, 162, 190]. Факторы риска неонатального сепсиса представлены в табл. 2.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра диагноз «Сепсис новорожденных» кодируется в следующих рубриках:

P36.0 — Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В.

P36.1 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.

P36.2 — Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком [*Staphylococcus aureus*].

P36.3 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками.

P36.4 — Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой [*Escherichia coli*].

P36.5 — Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами.

P36.8 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами.

P36.9 — Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.

При наличии у пациента септического шока к основному коду добавляется дополнительный — R57.2

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно современной классификации, выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис [1, 4, 7, 12, 14].

Таблица 2. Факторы риска сепсиса у новорожденных
Table 2. Risk factors for sepsis in newborns

Ранний неонатальный сепсис / Early neonatal sepsis	Поздний неонатальный сепсис / Late neonatal sepsis
1. Колонизация биологических локусов матери гемолитическим стрептококком группы В / Maternal GBS colonization 2. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек / Premature rupture of membranes 3. Длительный безводный период >12 ч / Prolonged rupture of membranes >12 h 4. Недоношенность / Prematurity 5. Инфекции урогенитального тракта матери / Maternal urinary tract infection 6. Хориоамнионит / Chorioamnionitis 7. Температура тела матери более 38 °С за сутки до родов / Maternal fever greater than 38°C one day before delivery 8. Оценка по шкале Апгар менее 6 баллов на первой и пятой минутах жизни / Low Apgar score (<6 at 1 or 5 minutes) 9. Нутритивная недостаточность у матери / Poor maternal nutrition 10. Низкий социальный и экономический статус семьи / Low socioeconomic status 11. Аборты в ближайшее время / History of recurrent abortion 12. Токсикомания у матери / Maternal substance abuse 13. Низкий вес при рождении / Low birth weight 14. Трудности при родоразрешении / Difficult delivery 15. Асфиксия в родах / Birth asphyxia 16. Аспирация мекония / Meconium staining 17. Врожденные аномалии развития / Congenital anomalies	1. Недоношенность / Prematurity 2. Длительное использование центральных венозных катетеров (>10 дней) / Central venous catheterization (duration >10 days) 3. Катетеризация мочевого пузыря / Urinary catheterization 4. Необходимость в длительной искусственной вентиляции легких / The need for long-term control mechanical ventilation 5. Неудачи при попытках расширения энтерального питания / Failure to advance enteral feeding 6. Применение назальных канюль для оксигенотерапии или систем для подержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP — continuous positive airway pressure) / Nasal cannula or continuous positive airway pressure (CPAP) 7. Применение H_2-гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы / Use of H_2-receptor blocker or proton pump inhibitor 8. Заболевания желудочно-кишечного тракта / Gastointestinal tract pathology

Ранний неонатальный сепсис (РНС) манифестирует в первые 72 ч жизни ребенка, характерно внутриутробное (антенатальное) или интранатальное инфицирование. У 85 % новорожденных симптомы РНС появляются в первые 24 ч жизни (чаще всего спустя 6–8 ч после рождения), у 5 % он развивается в течение 24–48 ч и приблизительно у 10 % его признаки возникают на 2–3-и сутки жизни. Чаще всего первыми проявлениями РНС становятся признаки острой дыхательной недостаточности.

Клинические проявления позднего неонатального сепсиса могут возникнуть в период от 72 ч до 28 сут жизни. В большинстве случаев имеет место постнатальное инфицирование, однако в ряде случаев может быть и внутриутробная инфекция с поздним проявлением.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Специфических клинических признаков неонатального сепсиса не существует [2, 112].

Неонатальный сепсис может проявляться следующими неспецифическими симптомами и синдромами [12, 14, 20]: респираторные расстройства (тахи- или брадипноэ, апноэ), расстройства сознания, лабильность температуры тела, желтуха, экзантема, в том числе геморрагическая, тахи- или брадикардия, лабильность уровня гликемии, срыгивания, артериальная гипотензия (поздний симптом).

При развитии септического шока отмечаются следующие симптомы [2, 64, 184]: тахикардия, респираторный дистресс (тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, десатурация), отказ от кормления, патологическая окраска кожи (цианоз, серый колорит, мраморность), диарея, любые признаки нарушения тканевой перфузии.

Артериальную гипотензию нельзя считать абсолютным критерием септического шока, однако ее наличие у новорожденного с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительного процесса может подтверждать наличие данного угрожающего состояния.

Снижение среднего артериального давления ниже возрастных референсных значений (табл. 3) свидетельствует о выраженных нарушениях перфузии в головном мозге, сердце, почках и других органах и тканях [2, 20, 64, 184].

При диагностике СШ у новорожденных необходимо исключить любые состояния, сопровождающиеся выраженными нарушениями кровообращения, в первую очередь критические врожденные пороки сердца (синдром гипоплазии левых отделов, транспозиция магистральных сосудов, клапанные пороки). Некоторые врожденные нарушения метаболизма, приводящие к гиперазотемии и гипогликемии, также могут симулировать СШ [47, 127].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии диагностики неонатального сепсиса

А. Жалобы и анамнез

Наличие факторов риска развития сепсиса является веским основанием для его верификации у новорожденного ребенка при наличии клинико-лабораторных признаков течения инфекционного процесса.

Б. Физикальное обследование

Общий осмотр:

- лабильность температуры тела;
- температура ядра тела выше 38,0 °С или ниже 36,0 °С;
- бледность, иктеричность, мраморность и/или цианоз кожи;
- геморрагическая сыпь, склерема.

Изменения со стороны нервной системы:

- выраженное беспокойство / крик или угнетение сознания;
- мышечная гипотония, гипорефлексия;
- судороги.

Изменения со стороны дыхательной системы:

- изменение частоты и ритма дыхания (апноэ, тахи- или брадипноэ);
- необходимость в дополнительной дотации кислорода;
- необходимость в респираторной поддержке (инвазивной или неинвазивной);
- гиперкапния по данным анализа газового состава крови.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы:

- выраженные тахи- или брадикардия;

Таблица 3. Среднее артериальное давление у новорожденных в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста [62]
Table 3. Neonatal mean blood pressure by gestational age and postconceptual age [62]

Срок гестации, нед. / Gestational age, weeks	Постконцептуальный возраст, ч / Post-conceptual age, h						
	0	12	24	36	48	60	72
23–26	24	25	26	27	28	29	30
27–32	30	31	32	33	34	35	36
33–36	36	37	38	39	40	41	42
37–43	43	44	45	46	47	48	49

- артериальная гипотензия;
- время наполнения капилляров >3 с;
- уменьшение почасового темпа диуреза (>1 мл/кг × ч).

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта:

- вялое сосание, отказ от груди;
- гепато- и спленомегалия;
- увеличение живота в объеме;
- ослабление или отсутствие перистальтики кишечника.

В. Лабораторные диагностические исследования

- Лейкоцитоз (>30 × 10^9/л), нейтрофилез, не соответствующий сроку гестации и постконцептуальному возрасту ребенка (количество лейкоцитов в 1–2-е сутки жизни >20 × 10^9/л; более 3 сут жизни >7,0 × 10^9/л) [125];
- лейкопения (< 5 × 10^9/л);
- тромбоцитопения (<123 × 10^9/л при сроке гестации ⩾33 нед.; <104 × 10^9/л — при гестационном возрасте ⩽32 нед. в первые 72 ч жизни, далее — <150 × 10^9/л, независимо от гестационного и постнатального возраста) [34];
- прокальцитонин в крови: ⩾2,5 нг/мл (РНС); ⩾2,0 нг/мл (поздний неонатальный сепсис);
- С-реактивный белок >10 мг/л;
- уровень пресепсина >800 пг/мл;
- отношение юных форм к общему количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс более 0,2);
- лабильность уровня глюкозы в крови: гипо- (<2,5 ммоль/л) или гипергликемия (>10 ммоль/л);
- метаболический ацидоз (выраженный дефицит оснований);
- лактат-ацидоз (уровень лактата в крови более 2 ммоль/л);
- положительные результаты бактериологического исследования крови на стерильность (выделение культуры микроорганизмов).

Г. Для оценки степени выраженности органной дисфункции и вероятности летального исхода при сепсисе у новорожденных целесообразно использовать шкалы nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment Score; табл. 4), NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) или ее модифицированный вариант [191, 192].

Оценка по шкалам полиорганной дисфункции у новорожденных, находящихся в ОРИТ, производится ежедневно и осуществляется путем суммирования оценок состояния систем органов (дыхательная, сердечно-сосудистая системы, система крови и др.). Для оценки каждой из систем выбирается самый худший показатель, имевший место в течение суток. С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.

2.1. Жалобы и анамнез

- При подозрении на сепсис у новорожденного ребенка **рекомендуется** тщательно изучить анамнез матери с целью выявления факторов риска развития неонатального сепсиса [2, 12, 14, 20, 191].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Факторы риска указаны в разделе 1.3, табл. 2.

Таблица 4. Шкала nSOFA

Table 4. Neonatal sequential organ failure assessment score (nSOFA)

Дыхательная система / Respiratory Score					
Оценка / Points	0	2	4	6	8
Критерий / Criteria	Не интубирован или интубирован / Not intubated or intubated, SpO_2/FiO_2 ⩾ 300	Интубирован / Intubated SpO_2/FiO_2 < 300	Интубирован / Intubated SpO_2/FiO_2 < 200	Интубирован / Intubated SpO_2/FiO_2 < 150	Интубирован / Intubated SpO_2/FiO_2 < 100
Сердечно-сосудистая система / Cardiovascular score					
Оценка / Points	0	1	2	3	4
Критерий / Criteria	Нет вазопрессоров или системных кортикостероидов / No inotropes, no systemic steroids	Нет вазопрессоров, используются кортикостероиды с системными эффектами / No inotropes, systemic steroid treatment	Один вазопрессор, системные кортикостероиды не используются / One inotrope, no systemic steroids	Два или более вазопрессора или один вазопрессор + системные кортикостероиды / At least two inotropes or one inotrope and systemic steroids	Два или более вазопрессора и системные кортикостероиды / At least two inotropes and systemic steroids

Система крови / Hematologic score				
Оценка / Points	0	1	2	3
Критерий / Criteria	Тромбоциты ⩾150 × 10^9/л / Platelet ⩾150 × 10^9/L	Тромбоциты 100–149 × 10^9/л / Platelet 100–149 × 10^9/L	Тромбоциты <100 × 10^9/л / Platelet <100 × 10^9/L	Тромбоциты <50 × 10^9/л / Platelet <50 × 10^9/L

2.2. Физикальное обследование

- Новорожденному с подозрением на сепсис **рекомендуется** проведение визуального терапевтического осмотра [2, 12, 14, 20, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Все симптомы сепсиса и СШ у новорожденных неспецифичны и отражают наличие полиорганной дисфункции.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с подозрением на сепсис с целью верификации системного (генерализованного) инфекционно-воспалительного процесса и подтверждения диагноза **рекомендуется** проведение следующих лабораторных исследований: общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи, биохимический анализ крови общетерапевтический (исследование уровня натрия, калия, общего и ионизированного кальция, общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [2, 12, 14, 20, 29, 32, 50, 112, 141, 145, 178, 180, 193, 195].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. В 2024 г. был выполнен систематический обзор и метаанализ, посвященный диагностической ценности ранних биомаркеров неонатального сепсиса, на основании которого было установлено, что имеющиеся в литературе данные крайне противоречивы, при этом максимальная клинико-диагностическая значимость была отмечена у прокальцитонина (объединенная чувствительность 79 %, специфичность 91 %), пресепсина (объединенная чувствительность 82 %, специфичность 86 %) и сывороточного амилоида А (объединенная чувствительность 92 %, специфичность 96 %) в сыворотке крови новорожденных [178].

Аналогичные результаты, подтверждающие ценность С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в диагностике раннего неонатального сепсиса, были получены и другими авторами [29, 141, 145].

Продемонстрировано, что объединенные чувствительность и специфичность пресепсина составили 0,93 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,86–0,95] и 0,91 (95 % ДИ 0,85–0,95) соответственно; объединенное отношение диагностических шансов составило 131,69 (95 % ДИ 54,93–310,94), при этом корректность оценки уровня пресепсина не зависела от срока гестации [141].

Установлено, что увеличение объема тромбоцитов (>9,28 фл) является одним из высокочувствительных биологических маркеров сепсиса у новорожденных [112, 180].

При подозрении на неонатальный сепсис рекомендуется оценка отношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов. Имеются данные, свидетельствующие, что у новорожденных с сепсисом соотношение нейтрофилов и лимфоцитов значительно увеличено, в отличие от других пациентов ОРИТ новорожденных и детей, у которых имелось лишь подозрение на сепсис при отрицательных результатах бактериологического высева [50, 194]. Объединенная чувствительность и специфичность данного показателя составила 0,65 (95 % ДИ 0,55–0,80) и 0,80 (95 % ДИ 0,68–0,88) соответственно [50].

Отношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов обладают высокой диагностической ценностью для выявления неонатального сепсиса и имеют схожую эффективность [32].

Референсные показатели количества нейтрофилов, критерии диагностики нейтропении в зависимости от срока гестации и веса при рождении, нормальные уровни С-реактивного белка и прокальцитонина представлены в табл. 5–9.

- Всем новорожденным с сепсисом и явлениями СШ с целью исключения коагулопатии и оценки эффективности терапии **рекомендуется** оценка коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) [2, 13, 15, 21, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Коагулопатия — неизменный спутник тяжелого течения инфекций, сепсиса и СШ, что

Таблица 5. Референтные значения нейтрофилов у новорожденных [2]
Table 5. Neutrophil reference values in neonates [2]

Показатели / Parameter	При рождении / After birth	Возраст, ч / Age, h				
		12	24	48	72	> 120
Абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм^3 / Absolute neutrophil count, cells/mm^3	1800–5400	7800–14400	7200–12600	4200–9000	1800–7000	1800–5400
Количество незрелых нейтрофилов, клеток/мм^3 / Immature neutrophil count, cells/mm^3	⩽1120	⩽1440	⩽1280	<800	<500	<500
Нейтрофильный индекс / Neutrophil index	<0,16	<0,16	<0,13	<0,13	<0,13	<0,12

Таблица 6. Референтные значения количества нейтрофилов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [119]
Table 6. Reference neutrophil counts in extremely low birth weight neonates [119]

Показатели / Parameter	При рождении / After birth	Возраст, ч / Age, h		
		18	60	120
Минимальное абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм^3 / Minimum absolute neutrophil count, cells/mm^3	500	2200	1100	1100
Максимальное абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм^3 / Maximum absolute neutrophil count, cells/mm^3	6000	14000	8800	5600

Таблица 7. Критерии диагностики нейтропении у новорожденных [81]
Table 7. Neonatal neutropenia diagnostic criteria [81]

Масса тела при рождении ⩽1500 г / Birth weight ⩽1500 g		Масса тела при рождении >1500 г / Birth weight >1500 g	
Возраст, ч / Age, h	Нейтропения, количество клеток/мкл / Neutropenia, number of cells/μL	Возраст, ч / Age, h	Нейтропения, количество клеток/мкл / Neutropenia, number of cells/μL
0–6	<500	0–6	<2000
>6–12	<1500	>6–12	<4000
>12–30	<1800	>12–24	<6000
>30–48	<1500	>24–48	<4000
>72	<1100	>48–72	<2000
		>72	<1500

Таблица 8. Нормальные показатели С-реактивного белка у новорожденных [182]
Table 8. Normal C-reactive protein levels in newborns [182]

Возраст, ч / Age, h	Недоношенный, мг/л / Prematurity, mg/L	Доношенный, мг/л / Full-term, mg/L
При рождении / After birth	0,6	0,6
12	5	6
24	10	10
48	9	12

Таблица 9. Уровень прокальцитонина у здоровых новорожденных [52]
Table 9. Procalcitonin levels in healthy newborns [52]

Возраст, ч / Age, h	Прокальцитонин, нг/л / Procalcitonin, ng/L
0–6	2
6–12	8
12–18	15
18–30	21
30–36	15
36–42	8
42–48	2

особенно справедливо для недоношенных новорожденных, имеющих функциональные особенности системы гемостаза. Нередко одним из первых проявлений сепсиса и СШ становится легочное или желудочно-кишечное кровотечение [2, 12, 14, 20]. Существуют данные, свидетельствующие, что при сепсисе, вызванном грамположительной микрофлорой у недоношенных новорожденных, имеет место гиперкоагуляция и тромбоцитопения [82].

- У всех недоношенных новорожденных с сепсисом, рефрактерным СШ и выраженной гиперлактатемией **рекомендуется** оценить уровень аммиака в крови с целью исключения врожденных нарушений цикла синтеза мочевины и органических ацидурий [47, 127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Врожденные нарушения обмена веществ, сопровождающиеся гипераммониемией, так же как и сепсис новорожденных, не имеют специфических клинических проявлений и чаще всего манифестируют в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта (срыгивания, рвота, диарея), которые приводят к гиповолемии, гипогликемии, вторичному угнетению сознания и гиперлактатемии [47, 127].

При отсутствии адекватной дифференциальной диагностики и исключения гипераммониемии агрессивная противошоковая и антибактериальная терапия могут стать причиной прогредиентного ухудшения состояния и летального исхода. У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении транзиторная гипераммониемия может встречаться достаточно часто и, в большинстве случаев, имеет благоприятный исход.

- С целью оценки выраженности системой гипоксии и эффективности мероприятий интенсивной терапии у всех новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в капиллярной и/или венозной крови [48, 85, 199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Несколько исследований новорожденных с сепсисом продемонстрировали, что увеличение концентрации лактата крови коррелирует с увеличением летальности, а его последующее снижение — с уменьшением летальности при СШ [48, 199]. Снижение концентрации лактата в крови на фоне мероприятий интенсивной терапии ассоциировано со снижением длительности гемодинамической поддержки и лечения в стационаре [85]. Нормализация клиренса лактата позволяет судить об успешности интенсивной терапии, а продолжающееся увеличение — о ее неэффективности.

Микробиологическая диагностика сепсиса у новорожденных

Всем новорожденным с подозрением на сепсис, имеющим факторы риска развития сепсиса, рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования крови и биологического материала из очага(ов) инфекции, с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам для выявления возбудителя и определения тактики антибактериальной терапии [113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Посев крови является основным методом выявления бактериемии, позволяющий идентифицировать патоген, определить его чувствительность к антибактериальным препаратам системного действия (код АТХ J01) и выбрать адекватный режим терапии. Объем крови для посева не должен превышать 4 % от ОЦК, минимальный — не менее 1 мл, при использовании специальных питательных сред — 0,1 мл (табл. 10) [77, 155, 170, 189].

Для обеспечения максимальной чувствительности образцы крови для посева необходимо быть получать до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева берут непосредственно перед введением очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна. Предпочтительно использование флаконов для гемокультивирования, содержащих сорбенты антимикробных субстанций. Данная тактика ассоциируется с улучшением исходов лечения [46, 76, 77].

Пробы крови для выявления бактериемии получают путем пункции периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики. Исследование проб из сосудистого катетера допускается только при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию кровотока или в крайнем случае — при технической невозможности венепункции. Использование артериальной крови для посева не дает преимуществ по сравнению с венозной. Пуповинная кровь, полученная при родоразрешении, может быть использована в качестве альтернативного субстрата для посева крови [106].

На основании систематической оценки точности посева пуповинной крови для диагностики раннего неонатального сепсиса установлено, что данное исследование обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью для диагностики раннего сепсиса новорожденных по сравнению с посевом периферической крови, что позволяет избежать риска ятрогенной анемии

Таблица 10. Объем крови, рекомендуемый для бактериологического исследования на стерильность
Table 10. Blood volume recommended for bacteriological sterility testing

Вес тела, кг / Weight, kg	ОЦК пациента, мл / CBV, ml	Количество флаконов / Number of bottles	Рекомендуемый объем крови для посева, мл / Recommended volume blood for culture, mL			Доля от ОЦК пациента, % / Evaluation of patient's CBV %
			флакон № 1 / bottle No. 1	флакон № 2 / bottle No. 2	общий объем пробы / total sample volume	
<1	50–99	1	2	–	2	4
1,1–2	100–200	2	2	2	4	4
≥2,1	>200	2	4	2	6	3

и может быть использовано в качестве диагностического инструмента раннего сепсиса [68].

Оптимальный результат диагностики бактериемии достигается при использовании стандартизированных флаконов фабричного производства с обогащенной питательной средой, предназначенных для использования у детей. Во всех случаях, кроме подозрения на анаэробную инфекцию, следует использовать флаконы для аэробного гемокультивирования [80, 109].

При достаточном объеме крови для посева рекомендуется использовать не менее двух флаконов, между которыми проба равномерно распределяется. Посев крови только в один флакон не рекомендуется, поскольку это приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к отсутствию возможности исключения случаев контаминации образца.

Ограничением метода гемокультивирования является длительность исследования. Даже в оптимальных условиях с момента доставки проб на исследование до получения информации о наличии роста микроорганизмов проходит не менее 6–8 ч, необходимых для размножения микроорганизмов; дополнительное время требуется для идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам. С учетом зачастую некруглосуточного режима работы микробиологических лабораторий общее время исследования может достигать нескольких суток. Вместе с тем неотложное информирование лечащего врача о факте роста проб крови, а также данные микроскопического исследования первичной гемокультуры с окраской по Граму дают исключительно важную информацию для объективизации антибиотикотерапии.

Существенно ускорить получение результата идентификации возбудителя в первичной гемокультуре или чистой культуре микроорганизмов возможно с применением метода MALDI-TOF масс-спектрометрии [18, 80]. Кроме того, для ускорения этиологической диагностики могут быть использованы молекулярные методы [16, 18].

В зависимости от выявленного или предполагаемого очага инфекции, помимо посева крови, следует обеспечить немедленное исследование соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования (трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора, мочи, отделяемого по дренажу и др.). Не рекомендуется брать мазки с поверхности кожи для посева при отсутствии клинических признаков локальной инфекции кожи и мягких тканей.

При подозрении на инфекцию центральной нервной системы (ЦНС) целесообразно выполнить посев крови и ликвора [44, 127].

У новорожденных в критическом состоянии, когда на любые воздействия отмечается значимое ухудшение гемодинамики и/или газообмена, люмбальная пункция может быть отложена до стабилизации состояния [39, 40].

- Всем новорожденным с факторами риска развития сепсиса, сепсисом и СШ рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования мазков из зева и прямой кишки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью скрининга колонизации полирезистентными возбудителями и выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности [15, 17, 59, 74, 84, 101, 144, 150, 152, 153, 186, 200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Развитие позднего неонатального сепсиса ассоциировано преимущественно с госпитальными штаммами микроорганизмов [74].

Наиболее частыми возбудителями при этом являются полирезистентные представители порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии [74, 153, 186, 200].

При наличии таких факторов риска, как предшествующее стационарное лечение, особенно в ОРИТ, предшествующая антибактериальная терапия, возможна колонизация пациентов мультирезистентной микрофлорой. При заносе в стационар таких устойчивых к антимикробным препаратам микроорганизмов создаются предпосылки для возникновения госпитальных вспышек, а также ухудшения микробиологического пейзажа стационара [60, 144].

В связи с этим рекомендуется проводить входящий скрининг патологической колонизации нестерильных локусов организма посредством взятия мазков из зева и/или прямой кишки, выделяя следующие «проблемные» микроорганизмы: метициллинорезистентный золотистый стафилококк, ванкомицинорезистентный энтерококк, энтеробактерии — продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия и карбапенемаз, полирезистентные грамотрицательные неферментирующие бактерии (карбапенеморезистентные изоляты *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к триметоприму-сульфаметоксазолу штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*).

Целесообразно также определение генетических маркеров устойчивости к антимикробным препаратам [15, 17, 84, 100, 152].

Результаты скрининга не должны быть основанием для назначения антимикробной терапии при отсутствии признаков инфекционного процесса, но могут быть учтены при назначении эмпирической терапии в случае манифестации инфекции. Кроме того, данные, получаемые при скрининге, являются частью микробиологического мониторинга и определяют комплекс противоэпидемических мероприятий, которые необходимо провести при

госпитализации пациента, колонизированного полирезистентной флорой[1].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для оптимизации инфузионной, инотропной и вазопрессорной поддержки новорожденному с сепсисом **рекомендуется** проведение эхокардиографии [142].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Своевременная диагностика СШ у новорожденных затруднена тем, что сепсис протекает на фоне физиологических или дезадаптивных изменений сердечно-сосудистой системы, присущих раннему неонатальному периоду. Вместе с тем клинические проявления сепсиса могут совпадать с клиническими проявлениями гемодинамических нарушений при врожденных пороках сердца, инструментальная диагностика которых может быть не всегда возможной на начальном этапе терапии. В связи с этим ошибочная диагностика СШ и проведение массивной инфузионной терапии при декомпенсированных врожденных пороках сердца может иметь катастрофические последствия для пациента.

В систематическом обзоре продемонстрировано, что у новорожденных с сепсисом имеется высокий риск легочной гипертензии и/или диастолической дисфункции левого желудочка. В фазу «теплого» шока отмечалось значительное увеличение сердечного выброса [142].

Эхокардиография перед инициацией гемодинамической поддержки позволяет исключить дуктус-зависимый критический врожденный порок сердца, гемодинамически значимый перикардиальный выпот, верифицировать гиповолемию, дисфункцию миокарда, периферическую вазодилатацию, персистирующую легочную гипертензию, внутри- и внесердечные коммуникации, а также направление шунта [108, 142].

- У всех новорожденных с сепсисом и клиническими признаками респираторного дистресса **рекомендуется** рентгенография легких и обзорная рентгенография органов брюшной полости с целью исключения инфильтративных изменений в легких, пневмоторакса, сопутствующих заболеваний и врожденных пороков развития [14, 20, 64, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Респираторный дистресс на фоне пневмонии — наиболее частое клиническое проявление раннего неонатального сепсиса, что требующее проведения рентгенологического исследования с целью оценки степени выраженности инфильтративных изменений и исключения возможных осложнений [14, 20, 64, 184].

- У всех новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и нейросонографии с целью исключения патологии внутренних органов, продолжающегося кровотечения, менингита, внутричерепных кровоизлияний и гипоксически-ишемического поражения головного мозга [2, 14, 20, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела вероятность реализации раннего неонатального сепсиса и СШ наиболее высока, при этом частота развития менингита у них намного выше, чем у доношенных новорожденных [2, 14, 20]. Кроме этого, на фоне прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и агрессивных мероприятий противошоковой терапии риск развития внутрижелудочковых и внутричерепных кровоизлияний крайне высок, что требует их своевременного выявления, поскольку они также могут быть причиной тяжелых гемодинамических нарушений [64].

- Всем новорожденным с сепсисом, подозрением на него и СШ **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторирования жизненных функций и параметров (частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, SpO_2, температура тела, диурез) для своевременного назначения симптоматической и этиотропной терапии [2, 14, 20, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

2.5. Иные диагностические исследования

При назначении новорожденным с сепсисом и СШ лекарственных препаратов, применяемых в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению (off-label), с целью исключения негативных побочных эффектов лекарственных препаратов, **рекомендуется** консультация врача — клинического фармаколога [96, 197].

Уровень убедительности рекомендаций 2 (уровень достоверности доказательств — А).

Комментарий. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании было продемонстрировано, что участие врача — клинического фармаколога в лечении пациентов в неонатальном ОРИТ способствует уменьшению частоты негативных побочных эффектов лекарственных препаратов.

[1] Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях». (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.). Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408994558/ (дата обращения 06.11.2024).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Антимикробная терапия

- Всем новорожденным с сепсисом, СШ или подозрением на них с целью этиотропного лечения **рекомендуется** назначать антибактериальную терапию, которую необходимо начинать в максимально ранние сроки. Оптимальный вариант — в течение одного часа после установления диагноза [27, 157].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Установлено, что введение противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) в течение первых 3 ч после диагностики сепсиса значительно повышает показатели выживаемости и снижает частоту осложнений — некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии [27, 157].

Несмотря на отсутствие строгих доказательных данных, максимально раннее начало антимикробной терапии может рассматриваться в качестве рекомендуемого мероприятия при соответствующих состояниях. Основное внимание должно быть уделено выявлению новорожденных детей с высоким риском инфекции для обоснования эмпирической антимикробной терапии. Существует персонализированный подход с индивидуальным прогнозированием риска развития неонатального сепсиса в зависимости от гестационного возраста [99]. На начальном этапе рекомендуется назначение эмпирической антимикробной терапии с использованием лекарственных средств, воздействующих на наиболее вероятные патогены. После идентификации патогенов и определения их чувствительности к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J) рекомендуется коррекция эмпирической антимикробной терапии при необходимости.

В клинической практике зачастую не представляется возможным быстро установить возбудителя, но наличие признаков инфекционного процесса требует от врача принятия немедленного назначения антимикробной терапии, учитывая данные о вероятном повышении выживаемости при раннем старте антимикробной терапии [27, 99]. Деление инфекций новорожденных на ранние и поздние помогает определить тактику эмпирической терапии, поскольку они имеют различные причины и этиологию. Основными бактериальными микроорганизмами, вызывающими РНС, являются *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria* spp. [56, 82, 143].

Эти микроорганизмы часто колонизируют и являются основными возбудителями инфекций генитального тракта беременных женщин, приводя к инфицированию околоплодных вод восходящим путем. Эмпирическая схема стартовой антимикробной терапии при подозрении на РНС должна быть направлена на элиминацию указанных микроорганизмов с учетом предполагаемого профиля их чувствительности [41, 56, 83, 143].

В качестве стартовой антибактериальной терапии обычно используется комбинация ампициллина (код АТХ J01CA) с аминогликозидами — гентамицином, амикацином (код АТХ J01GB), обладающая синергизмом в отношении указанных возбудителей [95]. Аминогликозиды (код АТХ J01G) высокоэффективны против внебольничных изолятов бактерий, таких как *E. coli*, *Enterobacter, Klebsiella*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa* [173].

В качестве альтернативы при подозрении на менингит возможно использование цефалоспоринов третьего поколения (код АТХ J01DD) в связи с лучшим проникновением в ЦНС, однако их рутинное эмпирическое применение не рекомендуется из-за повышенного риска развития резистентности. В то же время цефалоспорины третьего поколения (код АТХ J01DD) не обладают значимой эффективностью при лечении инфекций, вызванных *L. monocytogenes* [44].

Цефотаксим (код АТХ J01DD01) рекомендуется в качестве цефалоспорина первой линии, поскольку цефтриаксон (код АТХ J01DD) противопоказан новорожденным из-за его высокой степени связывания с белками, которые могут вытеснять билирубин из участков связывания с альбумином, вызывая более высокую концентрацию свободного билирубина с последующим накоплением в тканях, повышая риск развития желтухи [79].

Необходимо отметить возможность опасного взаимодействия между цефтриаксоном (код АТХ J01DD04) и солями кальция при их совместном введении, которое сопровождается преципитацией кальция, вызывая серьезные побочные явления, такие как эмболия [167].

Учитывая увеличение частоты выявления устойчивой к пенициллинам *E. coli* и метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков как возбудителей раннего и позднего неонатального сепсиса, возможна модификация схем лечения с применением комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз (код АТХ J01CR): ампициллин + сульбактам (код АТХ J01CR01), пиперациллин + тазобактам (код АТХ J01CR05) и другие β-лактамные антибактериальные препараты (код АТХ J01D): цефотаксим + сульбактам (код АТХ J01DD51), цефоперазон + сульбактам (код АТХ J01DD62) в комбинации с ванкомицином (код АТХ J01XA), тейкопланином (код АТХ J01XA02) или линезолидом (код АТХ J01XX08) [18, 78, 92, 114, 150].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Поздний неонатальный сепсис, как правило, развивается у новорожденных детей, которым потребовалась длительная ИВЛ или инвазивные процедуры. В большинстве случаев его вызывают патогены, приобретенные в условиях стационара и характеризующиеся устойчивостью к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J). По данным ряда исследований, в развивающихся странах поздний неонатальный сепсис вызывается преимущественно грамотрицательными бактериями и коагулазонегативными стафилококками — CoNS [31, 101, 153, 200].

В когортном многоцентровом исследовании NeoOBS наиболее распространенными возбудителями позднего неонатального сепсиса являлись *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [150]. У выделенных изолятов часто наблюдается устойчивость к ампициллину (код АТХ J01CA01), гентамицину (код АТХ J01GB03), цефалоспоринам (код АТХ J01DB, J01DC, J01DD, J01DE) и карбапенемам (код АТХ J01DH) [91].

В случае, если возбудителями позднего неонатального сепсиса становятся грамотрицательные микроорганизмы, не продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра, сохраняющие антибиотикочувствительность к цефалоспоринам (код АТХ J01DB, J01DC, J01DD, J01DE), их применение наиболее оправданно: цефтазидим (код АТХ J01DD02), цефепим (код АТХ J01DE01).

Тенденцией последних лет стало значимое увеличение доли грамотрицательных бактерий в структуре нозокомиальных патогенов. В соответствии с национальной картой антибиотикорезистентности (www.amrmap.ru) в период 2020–2022 гг. на них приходилось 78 % в общей структуре возбудителей госпитальных инфекций у больных первого года жизни, при этом доля энтеробактерий в структуре всех патогенов составила 46,7 %, синегнойной палочки — 16 %, ацинетобактерий — 4,3 %. Данные микроорганизмы характеризуются наличием разнообразных механизмов устойчивости к антибиотикам, которые, зачастую реализуясь в комбинациях, способны эффективно противостоять большинству имеющихся в современном арсенале средств. Высокая частота продукции β-лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (особенно у *K. pneumoniae*), перевела карбапенемы (код АТХ J01DH) из разряда препаратов резерва в средства выбора при лечении пациентов с инфекциями, вызванными данными возбудителями [22].

Широкое и зачастую нерациональное применение карбапенемов (код АТХ J01DH) способствовало появлению и распространению устойчивости к ним. Серьезная проблема также — инфекции, обусловленные устойчивыми к карбапенемам (код АТХ J01DH) неферментирующими грамотрицательными бактериями, в первую очередь *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [61, 103, 105].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам (код АТХ J01DH) обусловлена различными механизмами и их сочетаниями, включая нарушение проницаемости клеточной стенки, эффлюкс и ферментативную инактивацию, ключевую роль при которой играет продукция карбапенемаз. В соответствии с классификацией Ambler выделяют 4 молекулярных класса β-лактамаз — сериновые (A, C, D) и металлоферменты, имеющие атом цинка в активном центре (B). Ферменты типа AmpC (молекулярный класс C), характерные для энтеробактерий и *P. aeruginosa*, демонстрируют преимущественно гидролиз цефалоспоринов. Класс A представлен рядом ферментов различного субстратного профиля, включая β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), обусловливающие устойчивость энтеробактерий ко всем бета-лактамным антибиотикам, кроме карбапенемов (код АТХ J01DH), а также карбапенемазы KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) и GES (Guiana Extended-Spectrum), встречающиеся у энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Класс D включает карбапенемазы типа OXA (*oxacillinase-type betalactamase*), характерные для представителей порядка *Enterobacterales* и ацинетобактерий. Металлобеталактамазы встречаются преимущественно у *P. aeruginosa* и энтеробактерий, имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы (код АТХ J01DH), но они неактивны в отношении монобактамов (код АТХ J01DF). Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами (код АТХ J01DH), даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При невысоких значениях МПК (⩽8 мкг/мл) для меропенема (код АТХ J01DH02) в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих меропенем (код АТХ J01DH02) в максимальных дозах, амикацин (код АТХ J01GB06), фосфомицин (код АТХ J01XX01), тигециклин (код АТХ J01AA12), полимиксины (код АТХ J01XB02) в различных комбинациях. При высоких МПК меропенема (J01DH02) может проводиться комбинированная терапия на основе полимиксинов (код АТХ J01XB02). При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам (код АТХ J01DH), обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз, даже при сочетанной продукции БЛРС, высокой эффективностью обладает новый защищенный цефалоспорин — цефтазидим/авибактам (код АТХ J01DD52) [140].

В случае продукции металлоферментов, обладающих высокой гидролитической активностью и не ингибируемых авибактамом, а также при одновременной продукции нескольких карбапенемаз (наиболее частый вариант — OXA-48+NDM) может применяться сочетание цефтазидима/авибактама (код АТХ J01DD52) и азтреонама (код АТХ J01DF01), вводимых одновременно. Данная комбинация активна в отношении продуцентов БЛРС и карбапенемаз классов B, C и D. Цефтазидим/авибактам (код АТХ J01DD52) также сохраняет активность в отношении ряда *P. aeruginosa*, в том числе продуцирующих сериновые карбапенемазы молекулярного типа GES. Современные госпитальные изоляты *A. baumannii*

характеризуются высоким уровнем устойчивости к большинству классов антибиотиков, включая карбапенемы (код АТХ J01DH) и сульбактам (код АТХ J01CG01). Высокой активностью *in vitro* обладают полимиксины (код АТХ J01XB), ряд изолятов может быть чувствителен к котримоксазолу (код АТХ J01EE01).

При инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами с сохраненной чувствительностью к оксациллину (код АТХ J01CF04, метициллинчувствительные штаммы), оптимальным вариантом является применение цефазолина (код АТХ J01DB04) и, в ряде случаев, цефтаролина фосамила (код АТХ J01DI02). В последнее время отмечается возрастание значимости метициллинрезистентных стафилококков, а также полирезистентных энтерококков, которые устойчивы ко всем β-лактамным антибиотикам (код АТХ J01D). Такие микроорганизмы характеризуются ассоциированной устойчивостью и к другим антибактериальным препаратам (макролидам, аминогликозидам и др. Базовым антибиотиком для терапии проблемных кокковых инфекций остается ванкомицин (код АТХ J01XA01), однако в последнее время имеются веские доказательства недостаточной эффективности этого препарата при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными по формальным критериям золотистыми стафилококками, характеризующихся повышенными МПК ванкомицина (код АТХ J01XA01) (особенно при МПК ≥2 мкг/мл). В этих случаях, а также при устойчивости стафилококков и энтерококков к стандартной терапии и при ее непереносимости целесообразно использование альтернативных средств [в частности, прочие антибактериальные препараты (код АТХ J01XX)] — даптомицина (код АТХ J01XX09).

При подозрении на анаэробную инфекцию в составе антимикробной терапии может быть использован метронидазол (код АТХ D06BX01). Учитывая частое влияние таких факторов риска, как несовершенство иммунной системы, нарушение естественных барьеров организма ребенка (кожа, желудочно-кишечный тракт и респираторный тракт) при оказании медицинской помощи, особенно у недоношенных новорожденных, необходимость в применении антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01), парентерального питания, у пациентов с сепсисом высок риск развития инвазивных грибковых инфекций. Для предупреждения инвазивных кандидозов рекомендуется проведение противогрибковой профилактики препаратом флуконазол (код АТХ J02AC01) внутривенно или перорально в соответствии с возрастными дозами (табл. 11).

Инвазивные грибковые инфекции характеризуются тенденцией возрастания клинической значимости грибов *Candida non-albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу (код АТХ J02AC01). Наиболее эффективными препаратами для лечения инвазивного кандидоза и кандидемии являются другие противогрибковые препараты системного действия (код АТХ J02AX): микафунгин (код АТХ J02AX05), анидулафунгин (код АТХ J02AX06), каспофунгин (код АТХ J02AX04). Целенаправленная антимикотическая терапия должна быть назначена с учетом чувствительности выявленного возбудителя к противогрибковым препаратам системного действия (код АТХ J02). Среди возбудителей нозокомиальных инфекций в последнее время выявляются также грибы *Malassezia furfur*. Грибы данного вида крайне сложно культивируются на обычных питательных средах и могут вызывать тяжелый грибковый сепсис у глубоко недоношенных детей [21]. При фунгемии *M. furfur* рекомендуется лечение амфотерицином В (код АТХ J02AA01) [49].

Таким образом, эмпирическая антимикробная терапия сепсиса у новорожденных детей должна включать в себя препараты, активные в отношении грамотрицательных и грамположительных патогенов, а при наличии факторов риска — и грибов. Выбор препаратов осуществляется в соответствии с локализацией очага инфекции и профилем чувствительности наиболее вероятных возбудителей, а в случае эмпирического назначения определяется посредством микробиологического мониторинга ведущей микрофлоры конкретного отделения и/или учреждения, в совокупности с данными о колонизации нестерильных локусов пациента. Коррекция терапии производится после получения данных микробиологического исследования (крови и материала из очага).

Проблема рациональной антимикробной терапии, помимо адекватного выбора препаратов с учетом спектра их действия и локализации очага инфекции, включает в себя важный, но не всегда учитываемый должным образом аспект, касающийся правильного режима дозирования противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J). Сепсис может приводить к разнонаправленным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), особенно в младенческом возрасте, учитывая особенности организма новорожденного ребенка. Субоптимальные концентрации антимикробных препаратов системного действия (код АТХ J) в крови и тканях организма могут привести к снижению или полному отсутствию эффекта терапии, а также формированию устойчивых штаммов возбудителей [95].

Не менее опасна, особенно у недоношенных детей, передозировка некоторых противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), которая может приводить к реализации токсических побочных эффектов (в частности, за счет нефро- или гепатотоксичности). Конечным итогом в обоих случаях будет ухудшение клинических результатов лечения и возрастание экономических издержек. Особую важность проблема адекватного дозирования противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) приобретает у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности или высоким риском

Таблица 11. Схемы применения антимикробных препаратов системного действия (код АТХ J) для лечения сепсиса у новорожденных
Table 11. Systemic antimicrobial regimens (ATC code J) for neonatal sepsis

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration			
Ампициллин, код АТХ J01CA01 / Ampicilline, code ATC J01CA01	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	25–50 мг/кг каждые 12 ч / 25–50 mg/kg every 12 h	50 мг/кг каждые 8 ч / 50 mg/kg every 8 h	50 мг/кг каждые 8 ч / 50 mg/kg every 8 h	50 мг/кг каждые 6 ч / 50 mg/kg every 6 h
Ампициллин, код АТХ J01CA01 (менингит, вызванный стрептококком группы B) / Ampicilline, code ATC J01CA01 (meningitis caused by group B *streptococcus*)	Тяжелые инфекции (в том числе инфекции ЦНС) 100–200 мг/кг × сут, каждые 3–4 ч / Severe infections (including CNS infections) 100–200 mg/kg/day, every 3–4 h			
Ампициллин + сульбактам, код АТХ J01CR01 / Ampicilline + sulbactame, code ATC J01CR01	0–7 дней / days		8–28 дней / days	
	75 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 75 mg/kg/day, every 12 h		150 мг/кг × сут, каждые 8 ч / 150 mg/kg/day, every 8 h	
	Указаны суммарные дозы ампициллина и сульбактама в соотношении 2 : 1 / Total 2 : 1 doses of ampicillin and sulbactam were reported. При тяжелом течении доза может быть увеличена до 300 мг/кг × сут / In severe cases, the dose can be increased to 300 mg/kg/day. Максимальная суточная доза сульбактама 80 мг/кг × сут / Maximum daily dose of sulbactam 80 mg/kg/day			
Пиперациллин + тазобактам, код АТХ J01CR05 / Piperacillin + tazobactam, code ATC J01CR05 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	300 мг/кг × сут каждые 8 ч / 300 mg/kg/day every 8 h		320 мг/кг × сут каждые 6 ч / 320 mg/kg/day every 6 h	
	Указаны суммарные дозы пиперациллина и тазобактама в соотношении 8 : 1 / Total 8 : 1 doses of piperacillin and tazobactam reported			
Цефазолин, код АТХ J01DB04 (инфекции, вызванные метициллинчувствительными штаммами стафилококков) / Cefazoline, code ATC J01DB04 (infections caused by methicillin-sensitive strains of staphylococci) [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	50 мг/кг × сут каждые 12 ч / 50 mg/kg/day every 12 h		75 мг/кг × сут каждые 8 ч / 75 mg/kg/day every 8 h	
Цефотаксим, код АТХ J01DD01 / Cefotaxime, code ATC J01DD01	50 мг/кг × сут, в 2–4 введения / 50 mg/kg/day, in 2–4 injections При тяжелых инфекциях — 150–200 мг/кг × сут в 2–4 введения / In severe infections — 150–200 mg/kg/day in 2–4 injections			
Цефотаксим + сульбактам, код АТХ J01DD51 / Cefotaxime + sulbactam, code ATC J01DD51	Дозы приводятся в пересчете на цефотаксим: 50 мг/кг/сут в 2–4 введения / Doses are given in terms of cefotaxime: 50 mg/kg per day in 2–4 administrations При тяжелых инфекциях 150–200 мг/кг × сутки в 2–4 введения / In severe infections, 150–200 mg/kg/day in 2–4 administrations Максимальная суточная доза сульбактама: 80 мг/кг × сут / The maximum daily dose of sulbactam: 80 mg/kg/day			

DOI https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Продолжение таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration			
Цефтриаксон, код АТХ J01DD / Ceftriaxone, code ATC J01DD	0–14 дней / days		0–14 дней / days	
	20–50 мг/кг × сут раз в сутки / 20–50 mg/kg/day once daily		20–80 мг/кг/сутки раз в сутки / 20–80 mg/kg/day once daily	
	У недоношенных детей до 41-й недели постконцептуального возраста противопоказан / In premature babies up to 41 weeks of post-conceptual age is contraindicated. Противопоказан при одновременном назначении препаратов кальция для в/в введения из-за риска образования преципитатов кальциевых солей / Contraindicated in concomitant administration of IV calcium preparations due to the risk of calcium salt precipitates. Максимальная суточная доза: 50 мг/кг, вводится в течение 30 мин и более / Maximum daily dose: 50 mg/kg, administered for 30 min or more			
Цефоперазон + сульбактам, код АТХ J01DD62 / Cefopezone + sulbactam, code ATC J01DD62	Указаны суммарные дозы цефоперазона и сульбактама: 40–80 мг/кг × сут / The total doses of cefoperazone and sulbactam are indicated: 40–80 mg/kg/day При тяжелых инфекциях — 160 мг/кг × сут / With severe infections — 160 mg/kg/day В течение первой недели жизни следует вводить каждые 12 ч, в дальнейшем — в 2–4 введения / During the first week of life, it should be administered every 12 h, then in 2–4 administrations Максимальная суточная доза цефоперазона — 160 мг/кг × сут, сульбактама — 80 мг/кг × сутки / The maximum daily dose of cefoperazone is 160 mg/kg/day, sulbactam — 80 mg/kg/day			
Цефтазидим, код АТХ J01DD02 / Ceftazidime, code ATC J01DD02	25–60 мг/кг × сутки в 2 введения / 25–60 mg/kg/day in 2 administrations При иммуносупрессии, муковисцидозе, менингите дозу увеличивают до 150 мг/кг × сут, в три 3 введения / With immunosuppression, cystic fibrosis, meningitis, the dose is increased to 150 mg/kg/day, in three 3 administrations			
Цефтазидим + Авибактам, код АТХ J01DD52 / [140] Ceftazidime + Avibactam, code ATC J01DD52) [140]	Указана суммарная доза цефтазидима и авибактама: 50 (40+10) мг/кг каждые 8 ч / The total dose of ceftazidime and avibactam is indicated: 50 (40 + 10) mg/kg every 8 h Длительность инфузии 2 ч / Infusion duration 2 h			
Цефепим, код АТХ J01DE01 [26] / Cefepime, code ATC J01DE01 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	60 мг/кг × сут в 2 введения / 60 mg/kg/day in 2 injections		100 мг/кг × сут в 2 введения / 100 mg/kg/day in 2 injections	
Цефтаролин фосамил, код АТХ J01DI02 / Ceftaroline fosamil, code ATC J01DI02	6 мг/кг каждые 8 ч, длительность инфузии 60 мин / 6 mg/kg every 8 h, infusion duration 60 min			
Меропенем, код АТХ J01DH02 (инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при стандартном режиме дозирования) [26] / Meropenem, code ATC J01DH02 (infections caused by strains susceptible to standard dosing) [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	40 мг/кг × сут каждые 12 ч / 40 mg/kg/day every 12 h	60 мг/кг × сут каждые 8 ч / 60 mg/kg/day every 8 h	60 мг/кг × сут каждые 8 ч / 60 mg/kg/day every 8 h	90 мг/кг × сут каждые 8 ч / 90 mg/kg/day every 8 h
Меропенем, код АТХ J01DH02 (менингит, инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при увеличенной экспозиции) [26] / Meropenem, code ATC J01DH02 (meningitis, infections caused by strains sensitive at increased exposure) [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	80 мг/кг × сут каждые 12 ч / 80 mg/kg/day every 12 h	120 мг/кг × сут каждые 12 ч / 120 mg/kg/day every 12 h	120 мг/кг × сут каждые 8 ч / 120 mg/kg/day every 8 h	

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15545-53

Продолжение таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration			
Азтреонам, код АТХ J01DF01 [26] / Aztreonam, code ATC J01DF01 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g		Масса тела >2000 г / Weight >2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	60 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 60 mg/kg/day, every 12 h	90 мг/кг × сут, каждые 8 ч / 90 mg/kg/day, every 8 h	90 мг/кг × сут, каждые 8 ч / 90 mg/kg/day, every 8 h	120 мг/кг × сут, каждые 6 ч / 120 mg/kg/day, every 8 h
Фосфомицин, код АТХ J01XX01 [26] / Fosfomycin, code ATC J01XX01 [26]	200–400 мг/кг × сут в 3 введения / 200–400 mg/kg/day in 3 administrations			
Гентамицин, код АТХ J01GB03 [26] / Gentamycine, code ATC J01GB03 [26]	Масса < 2000 г / Weight < 2000 g		Масса тела > 2000 г / Weight > 2000 g	
	2,5 мг/кг каждые 18–24 ч / 2.5 mg/kg every 18–24 h	5 мг/кг × сут каждые 12 ч / 5 mg/kg/day every 12 h	5 мг/кг × сут каждые 12 ч / 5 mg/kg/day every 12 h	
	ГВ < 30 нед., 0–14 дней / GA < 30 weeks, 0–14 days		5 мг/кг каждые 8 ч / 5 mg/kg every 8 h	
	ГВ < 30 нед., 15–30 дней / GA < 30 weeks, 15–30 days		5 мг/кг каждые 36 ч / 5 mg/kg every 36 h	
	ГВ = 30–34 нед., 0–10 дней / GA = 30–34 weeks, 0–10 days		5 мг/кг каждые 36 ч / 5 mg/kg every 36 h	
	ГВ = 30–34 нед., 11–30 дней / GA = 30–34 weeks, 11–30 days		5 мг/кг каждые 24 ч / 5 mg/kg every 24 h	
	ГВ ⩾ 35 нед., 0–7 дней / GA ⩾ 30–34 weeks, 11–30 days		4 мг/кг каждые 24 ч / 4 mg/kg every 24 h	
	ГВ ⩾ 30–34 нед., 8–30 дней / GA ⩾ 30–34 weeks, 8–30 days		5 мг/кг каждые 24 ч / 5 mg/kg every 24 h	
Амикацин, код АТХ J01GB06 [26] / Amikacin, code ATC J01GB06 [26]	Недоношенные / Premature		Доношенные / Full-term	
	Нагрузочная доза 10 мг/кг / Loading dose 10 mg/kg Поддерживающая доза 7,5 мг/кг каждые 18–24 ч/ Maintenance dose 7.5 mg/kg every 18–24 h		Нагрузочная доза 10 мг/кг / Loading dose 10 mg/kg Поддерживающая доза 7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7–10 дней / Maintenance dose 7,5 mg/kg every 12 h within 7–10 days	
Нетилмицин, код АТХ J01GB07 / Netilmycin, code ATC J01GB07	0–7 дней / days		8–28 дней / days	
	6 мг/кг/сут, каждые 12 ч / 6 mg/kg/day, every 12 h		7,5–9,0 мг/кг/сут, каждые 8 ч / 7.5–9.0 mg/kg/day, every 8 h	
Ванкомицин, код АТХ J01XA01 / Vancomycin, code ATC J01XA01	0–7 дней / days		8–30 дней / days	
	Нагрузочная доза 15 мг/кг (максимальная разовая доза) / Loading dose 15 mg/kg (maximum single dose) Поддерживающая доза 10 мг/кг каждые 12 ч / Maintenance dose 10 mg/kg every 12 h		10 мг/кг каждые 8 ч / 10 mg/kg every 8 h	
	Следует вводить в течение 60 мин и более / Should be administered for 60 min or more. Концентрация приготовленного раствора не должна превышать 2,5–5 мг/мл / The concentration of the prepared solution should not exceed 2.5–5.0 mg/ml. Скорость введения не более 10 мг/мин / The injection rate is not more than 10 mg/min. При необходимости ограничения дотации жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл, скорость введения не должна превышать 10 мг/мин / If it is necessary to restrictive of fluid, a concentration of up to 10 mg/ml, the rate of administration should not exceed 10 mg/min			
Тейкопланин, код АТХ J01XA02 / Teicoplanin, code ATC J01XA02	В первые сутки 16 мг/кг × сут однократно; со вторых суток — 8 мг/кг × сут однократно за 30 мин / On the first day, 16 mg/kg/day once; from the second day — 8 mg/kg/day once per 30 min			
Линезолид, код АТХ J01XX08 / Linezolid, code ATC J01XX08	30 мг/кг/сут каждые 8 ч / 30 mg/kg/day every 8 h			

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1545-53

Окончание таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration	
Даптомицин, код АТХ J01XX09 [26] / Daptomycin, code ATC J01XX09 [26]	12 мг/кг × сут каждые 12 ч / 12 mg/kg/day every 12 h	
Полимиксин В, код АТХ J01XB02 / Polymyxin B, code ATC J01XB02	При нормальной функции почек 2,5–4,0 мг/кг × сут каждые 12 ч / With normal renal function 2.5–4.0 mg/kg/day, every 12 h. Интратекальное введение (является терапией выбора при менингите, вызванном *P. aeruginosa*) детям до 2 лет — 2 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 дней или по 2,5 мг 1 раз в 2 дня, затем в дозе 2,5 мг через день еще в течение 2 нед после получения отрицательного результата бактериологического посева и нормализации концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости / Intrathecal administration (is the therapy of choice for *P. aeruginosa meningitis*) children under 2 years — 2 mg once a day for 3–4 days or 2.5 mg once every 2 days, then at a dose of 2.5 mg every other day for another 2 weeks after obtaining a negative result of bacteriological culture and normalization of glucose concentration in cerebrospinal fluid	
Колистиметат натрия, код АТХ J01XB01 [26] / Colistimethate sodium, code ATC J01XB01 [26]	75000–150000 МЕ/кг/сут каждые 8 ч / 75,000–150,000 IU/kg/day every 8 h. Дозу рассчитывают на основании сухой массы тела (без учета жировой ткани) / Dose is calculated based on dry weight (excluding adipose tissue)	
Тигециклин, код АТХ J01AA12 [133] / Tigecycline, code ATC J01AA12 [133]	1,2 мг/кг × сут каждые 12 ч с возможной нагрузочной дозой 0,6 м/кг / 1.2 mg/kg/day every 12 hours with a possible loading dose of 0.6 m/kg	
Метронидазол, код АТХ G01AF01 / Metronidazole, code ATC G01AF01	7,5 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 3 дней, затем 7,5 мг/кг каждые 12 ч до 7 дней / 7.5 mg/kg body weight every 8 h for 3 days, then 7.5 mg/kg every 12 h for up to 7 days. Скорость введения 5 мл/мин / Infusion rate 5 ml/min	
Ципрофлоксацин, код АТХ J01MA02 [26] / Ciprofloxacin, code ATC J01MA02 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g	Масса тела >2000 г / Weight >2000 g
	30 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 30 mg/kg/day, every 12 h	50 мг/кг/сут, каждые 12 ч / 50 mg/kg/day, every 12 h
Рифампицин, код АТХ J04AB02 [26] / Rifampicin, code ATC J04AB02 [26]	10 мг/кг × сут, однократно / 10 mg/kg/day, single dose	
Флуконазол, код АТХ J02AC01 / Fluconazole, code ATC J02AC01	Профилактика грибковых инфекций при иммуносупрессии / Prevention of fungal infections during immunosuppression	3–12 мг/кг × сут, однократно / 3–12 mg/kg/day, single dose
	Кандидоз слизистых оболочек / Mucosal candidiasis	Нагрузочная доза: 6 мг/кг × сут, однократно / Loading dose: 6 mg/kg/day, single dose
		Поддерживающая доза: 3 мг/кг × сут, однократно / Maintenance dose: 3 mg/kg/day, single dose
	Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит / Invasive candidiasis, cryptococcal meningitis	6–12 мг/кг × сутки, однократно / 6–12 mg/kg/day, single dose
	В возрасте 0–14 дней жизни препарат вводится 1 раз в 72 ч, с 14-х по 27-е сутки жизни 1 раз в 48 ч / At the age of 0–14 days of life, the drug is administered 1 once every 72 h, from 14 to 27 days of life once every 48 h Максимальная доза 12 мг/кг × сут / Maximum dose 12 mg/kg/day	
Микафунгин, код АТХ J02AX05 / Micafungin, code ATC J02AX05	Профилактика кандидоза 2 мг/кг × сут, однократно / Prevention of candidiasis 2 mg/kg/day, single dose Лечение кандидоза 4–10 мг/кг × сутки, однократно / Treatment of candidiasis 4–10 mg/kg/day, single dose При тяжелых инфекциях ЦНС назначается в дозе 10 мг/кг × сут / In severe infections, the CNS is prescribed at a dose of 10 mg/kg/day	
Каспофунгин, код АТХ J02AX04 [134, 151] / Caspofungin, code ATC 02AX04 [134, 151]	25 мг/м^2 площади поверхности тела, однократно / 25 mg/m^2 body surface area, single	
Амфотерицин В липидный комплекс, код АТХ J02AA01 / Amphotericin B lipid complex, code ATC J02AA01	Начальная доза: 0,25 мг/кг × сут, однократно / Initial dose: 0.25 mg/kg/day, single dose. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают на 5–10 мг в день до суточной дозы 0,5–1 мг/кг / Subsequently, the dose is gradually increased by 5–10 mg per day to a daily dose of 0.5–1 mg/kg. При тяжелых инфекциях, вызываемых менее чувствительными возбудителями, суточная доза может варьировать от 1 до 1,5 мг/кг/сут через день / In severe infections caused by less sensitive pathogens, the daily dose can range from 1 to 1.5 mg/kg/day every other day	

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15545-53

его развития, а также у пациентов, в лечении которых используются различные методы экстракорпоральной детоксикации. Подробно ознакомиться с рекомендуемыми на современном этапе правилами и режимами антимикробной терапии можно в соответствующих пособиях [3, 19].

Авторами одной из работ, посвященной применению антимикробных препаратов, предложен алгоритм таргетной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, в зависимости от детерминант резистентности, продуцируемых патогеном [5].

Актуальной проблемой терапии тяжелых инфекций у новорожденных детей является недостаточность сведений о возможности применения в эффективных и безопасных режимах дозирования ряда препаратов, что может ограничить доступность антимикробной терапии. При необходимости назначения препаратов в незарегистрированном в Российской Федерации режиме дозирования или показаниям требуется заключение врачебной комиссии с условием получения информированного согласия родителей / законных представителей пациента.

В соответствии с выводами крупных многоцентровых исследований, чрезмерное использование противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) у новорожденных детей способствует росту резистентности возбудителей к антибиотикам [41, 101, 173].

3.1.2. Волемическая поддержка

- У новорожденных с сепсисом плановую дотацию жидкости и электролитов **рекомендуется** осуществлять, исходя из веса, срока гестации и постконцептуального возраста ребенка, используя минимально необходимые объемы (табл. 12) [117, 118, 159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- У новорожденных с сепсисом **не рекомендуется** использовать максимально допустимые объемы жидкости для проведения плановой инфузионной терапии для избежания риска перегрузки объемом и развития полиорганной дисфункции [64, 117, 118, 159, 160, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Адекватная волемическая нагрузка и парентеральное питание являются обязательным условием успешной интенсивной терапии сепсиса и СШ у новорожденных, при этом потребность в жидкости у каждого конкретного пациента может существенно отличаться, исходя из срока гестации и постконцептуального возраста [64, 184]. Все имеющиеся рекомендации по расчету потребности в жидкости указывают очень широкий диапазон значений, однако следует помнить, что при сепсисе риск перегрузки жидкостью крайне высок и ассоциируется с увеличением вероятности летального исхода [11, 107].

- У новорожденных с сепсисом при проведении плановой инфузионной терапии с целью поддержания оптимального сердечного выброса **рекомендуется** поддерживать уровень глюкозы в крови в диапазоне 3,5–5,5 ммоль/л, концентрация ионизированного кальция должна быть не ниже 1,15 ммоль/л [51, 64, 102, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- У новорожденного с сепсисом при развитии гипогликемии (уровень глюкозы в крови <2,6 ммоль/л) **рекомендуется** ее экстренная коррекция путем внутривенного болюсного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора в дозе 2 мл/кг (0,25 г/кг) [97, 137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Одними из наиболее ярких, ранних и очевидных проявлений сепсиса являются расстройства баланса кальция и углеводного обмена, причем достаточно часто могут встречаться как гипо-, так и гипергликемия [97, 137]. Гипокальциемия представляет собой независимый предиктор неблагоприятного исхода неонатального сепсиса, как несомненное доказательство необходимости ее своевременной коррекции уже в первые минуты терапии СШ [64, 102, 184]. Это особенно важно, поскольку при гипокальциемии эффективность кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C), значительно ниже [102].

Таблица 12. Суточная потребность в жидкости у новорожденных в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста, мл/кг [89]

Table 12. Daily fluid requirement in newborns depending on gestational age and postconceptual age, ml/kg [89]

Срок гестации / Gestation	День жизни / Days after birth				
	1	2	3	4	5
Доношенный / Term	40–60	50–70	60–80	60–100	100–140
Недоношенный >1500 г / Preterm >1500 g	60–80	80–100	100–120	120–140	140–160
Недоношенный 1000–1500 г / Preterm 1000–1500 g	70–90	90–110	110–130	130–150	160–180
Недоношенный <1000 г / Preterm <1000 g	80–100	100–120	120–140	140–160	160–180
Переходная фаза / Transition phase: 140–170					
Фаза стабилизации / Stabilization phase: 140–160					

3.1.3. Гемодинамическая поддержка

Для устранения гиповолемии у доношенных новорожденных с СШ в первый час терапии **рекомендуется** использовать натрий хлорид (код АТХ B05XA) — 0,9 % раствор или электролитные растворы в комбинации (код АТХ B05XA30) в максимальном объеме 60 мл/кг — болюсное введение по 10–20 мл/кг за 5–10 мин [33, 64, 120, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Причина гиповолемии при сепсисе — экстравазация жидкости на фоне синдрома капиллярной утечки, перераспределение при вазодилатации, недостаточное поступление на фоне кишечной недостаточности или неадекватного потребления. Инфузионная терапия производится для быстрого восстановления оптимальной перфузии тканей и соответствующего гестационному возрасту артериального давления [64].

Целевыми точками первого часа противошоковой терапии являются: восстановление физиологического неврологического статуса, появление пульса на периферических артериях, время капиллярного наполнения <3 с, частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление в пределах возрастных референсных значений, диурез более 1 мл/кг × час, снижение концентрации лактата, разница между предуктальной и постдуктальной SpO_2 < 5 %, $ScVO_2$ > 70 %, SVCflow > 40 мл/кг × мин, СИ > 3,3 л/мин × м^2 [64, 126]. При отсутствии возможности измерения СВ клиническим проявлением перегрузки жидкостью, указывающим на необходимость ее ограничения, являются прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличение потребности в кислороде, появление влажных хрипов при аускультации легких, наличие изменений в паренхиме легких при УЗИ и/или гепатомегалии [87, 184].

- У новорожденных с очень низкой массой тела **рекомендуется** не превышать объем волемической нагрузки в первый час терапии СШ более 30 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 20 мин), а у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — 20 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 30 мин) [33, 64, 120, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Быстрое введение значительных объемов жидкости у недоношенных новорожденных может привести к развитию внутрижелудочкового кровоизлияния, в то время как продолжительная гипоперфузия головного мозга при несвоевременно восполненном объеме циркулирующей жидкости является фактором риска перивентрикулярной лейкомаляции [33, 64, 120, 124, 149].

- Новорожденному с сепсисом при синдроме малого СВ с целью коррекции гемодинамических нарушений **рекомендуется** назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C) [36, 90, 185].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Получены данные, свидетельствующие что допамин (в дозе 5–20 мкг/кг × мин) (код АТХ C01CA04) и эпинефрин (в дозе 0,1–0,4 мкг/кг × мин) (код АТХ C01CA24) обладают одинаковой эффективностью и позволяют достичь стабилизации состояния в первый час терапии СШ [36, 185].

Дозы лекарственных препаратов для гемодинамической поддержки представлены в табл. 13.

- Новорожденным с рефрактерным СШ с целью повышения чувствительности рецепторов к катехоламинам **рекомендуется** назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ H02) — дексаметазона (по 0,5 мг/кг каждые 2–6 ч) (код АТХ H02AB02) или гидрокортизона (по 1–2 мг/кг каждые 6 ч) (код АТХ C05AA01) [8, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Высокий риск абсолютной надпочечниковой недостаточности имеют дети с фульминантной пурпурой, синдромом Уотерхауса–Фридериксена, при ранее проведенной терапии кортикостероидами системного действия (код АТХ H02), а также при наличии хронической патологии эндокринной системы. Однако следует учитывать, что показания к назначению кортикостероидов системного действия (код АТХ H02) при СШ у детей крайне противоречивы, поскольку их применение может стать причиной увеличения летальности [28, 175]. При отсутствии подтвержденной абсолютной надпочечниковой недостаточности гидрокортизон (код АТХ C05AA01) в стресс-дозе необходимо назначать только при рефрактерном СШ [43].

3.1.4. Респираторная поддержка

- Оксигенотерапию у новорожденных с сепсисом **рекомендуется** использовать в качестве метода респираторной поддержки первой линии на этапе первичной стабилизации состояния и как поддерживающую терапию при респираторным дистрессе легкой степени [64, 184].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Проведение оксигенотерапии оправдано при наличии острой гипоксии смешанного генеза на этапе первичной стабилизации состояния и как метод устранения гипоксемии легкой и средней степени тяжести у пациентов с респираторным дистрессом легкой степени [64, 185]. Проведение оксигенотерапии возможно с помощью самых различных устройств, наиболее эффективными из которых являются назальные канюли для подачи кислорода при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с постоянным положительным давлением (CPAP).

Показания: 1) гипоксемия (PaO_2 < 60 мм рт. ст., SpO_2 < 93 % на фоне дыхания атмосферным воздухом); 2) анемия тяжелой степени; 3) синдром малого сердечного выброса (при отсутствии явлений кардиогенного шока).

Таблица 13. Инотропные и вазопрессорные препараты, используемые в неонатологии [90]
Table 13. Inotropic and vasopressor drugs used in neonatology [90]

Препарат / Drug	Стартовая доза, мкг/кг × мин / Starting dose, μg/kg/min	Диапазон доз, мкг/кг × мин / Dose range, μg/kg/min	Титрование, 5–15 мин / Titration, 5–15 min	Отмена, 5–15 мин / Cancelling, 5–15 min	Побочные эффекты / Adverse effects
Добутамин, код АТХ C01CA07 / Dobutamine, code ATC C01CA07	2,5–5,0	2,5–10,0	2,5–5,0	2,5–5,0	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков / Avoid in cardiac outflow tract obstructions
Допамин, код АТХ C01CA04 / Dopamine, code ATC C01CA04	2,0–10,0	2,0–20,0	2,5–5,0	1,0	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Увеличение нагрузки на оба желудочка за счет повышения системного и легочного сосудистого сопротивления / Aggravates stress to both ventricles due to increased afterload 3. При использовании в дозе 10 мкг/кг × мин может стать причиной право-левого шунтирования крови на уровне артериального протока / At ⩾ 10 μg/kg/min, may cause right to left ductal shunt 4. Уменьшение эффективности при длительном применении / Reduced efficacy with long-term use
Эпинефрин, код C01CA24 АТХ / Epinephrine, code ATC C01CA24	0,02–0,05	0,005–0,2	0,02–0,05	0,02–0,05	1. Гипергликемия / Hyperglycemia 2. Гиперлактатемия / Hyperlactatemia 3. Тахикардия / Tachycardia 4. Может увеличивать потребление кислорода миокардом / May increase myocardial oxidative stress 5. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков / Avoid in cardiac outflow tract obstructions
Норэпинефрин, код АТХ C01CA03 / Norepinephrine, code ATC C01CA03	0,01–0,04	0,04–1,0	0,02–0,04	0,02–0,04	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Ухудшение перфузии тканей из-за вазоконстрикции / Deterioration of tissue perfusion due to vasoconstriction

Противопоказания: 1) угнетение сознания до уровня комы; 2) прогрессирующая артериальная гипотензия; 3) септический шок; 4) отношение PaO_2/FiO_2 <300 мм рт. ст.; 5) декомпенсированный ацидоз любого генеза (pH <7,25); 6) декомпенсированный респираторный алкалоз

Стартовые параметры оксигенотерапии с использованием назальных канюль высокого потока: температура кислородно-воздушной смеси 34–37 °C; FiO_2 — 0,4–0,6 для поддержания SpO_2 — 92–95 %; скорость потока — 1 л/кг.

При прогрессировании дыхательной недостаточности следует увеличить скорость потока до 2 л/кг. В качестве последнего резерва возможно увеличение FiO_2. При отсутствии эффекта и дальнейшем прогрессировании острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) следует использовать неинвазивную или инвазивную ИВЛ.

- Новорожденному с сепсисом, СШ и ОРДС тяжелой степени **рекомендуется** проведение инвазивной ИВЛ с целью устранения имеющихся нарушений газообмена [62, 178].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, свидетельствующие о необходимости обязательной интубации трахеи и проведения ИВЛ и их

эффективности, несомненно, что наличие жидкостно-резистентного СШ является абсолютным показанием для проведения инвазивной респираторной поддержки. Это связано с тем, что у данной категории пациентов имеется высокий риск прогрессирования ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоксии, высокой интенсивности метаболизма, лактат-ацидоза и перегрузки жидкостью, негативные эффекты которых могут быть нивелированы на фоне агрессивной респираторной поддержки [64, 184]. Следует отметить и то, что данные рентгенологического исследования, подтверждающие наличие ОРДС, очень часто «отстают» от клинической картины прогрессирования патологического процесса, что может стать причиной позднего перевода на ИВЛ, когда неблагоприятное течение ОРДС будет уже практически необратимым [64].

Показания для интубации и инвазивной ИВЛ:

1) септический шок;
2) расстройства сознания на фоне прогрессирования гипоксемии (эквивалентом этого может быть выраженное беспокойство);
3) цианоз и выраженный гипергидроз кожи;
4) стонущее дыхание;
5) выраженное тахипноэ (>70/мин), ослабление дыхательных шумов при аускультации легких;
6) выраженная гипоксемия (PaO_2 <60 мм рт. ст.);
7) выраженная гиперкапния ($PaCO_2$ >60 мм рт. ст.);
8) декомпенсированный респираторный алкалоз ($PaCO_2$ <25 мм рт. ст.);
9) снижение PvO_2 менее 30 мм рт. ст.;
10) снижение SvO_2 менее 60 %.

- В качестве препаратов выбора для седации и анальгезии во время интубации трахеи у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** использовать мидазолам (код АТХ N05CD08) и фентанил (код АТХ N01AH01). Фентанил (код АТХ N01AH01) следует вводить небольшими болюсами в дозе 1–2 мкг/кг в течение 60 с [64]. Применения анксиолитиков (код АТХ 05B), снотворных и седативных средств длительного действия (код АТХ 05C) с выраженным кардиодепрессивным эффектом следует избегать [64, 98, 122, 169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Индукция анестезии для интубации трахеи у новорожденных с СШ очень часто сопряжена с артериальной гипотензией, нестабильностью гемодинамики и развитием отека легких на фоне систоло-диастолической дисфункции миокарда, поэтому предпочтительнее использовать короткодействующие лекарственные средства — фентанил (код АТХ N01AH01), мидазолам (код АТХ N05CD08). Для предотвращения гемодинамических нарушений перед индукцией анестезии оправдано назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C). Для аналгезии лучше всего использовать фентанил (код АТХ N01AH01), особенно у детей младшего возраста, поскольку он оказывает минимальное влияние на гемодинамический статус пациента [64, 98, 122, 161, 169].

Дозы препаратов, используемых для премедикации перед интубацией трахеи, представлены в табл. 14.

- У новорожденных с СШ, нуждающихся в ИВЛ, **рекомендуется** использовать объем вдоха, соответствующий нижней границе возрастных референтных значений — 5–8 мл/кг в зависимости от основного заболевания и комплайенса дыхательной системы [171].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. При проведении инвазивной ИВЛ у новорожденных с сепсисом и СШ следует избегать использования дыхательных объемов, превышающих верхнюю границу возрастных референсных показателей, поскольку это может стать причиной вторичного повреждения легких, гипервентиляции, гипокапнии, системного вазоспазма и гемодинамических нарушений, клинико-лабораторным проявлением которых будет артериальная гипотензия и прогрессирующий лактат-ацидоз [171].

Таблица 14. Препараты, используемые для премедикации с целью интубации трахеи [122]
Table 14. Premedication for nonemergent neonatal intubation [122]

Препарат / Drug	Доза для внутривенного введения / Intravenous dose	Начало действия, мин / Onset, min	Продолжительность действия, мин / Duration, min	Побочные эффекты / Adverse effects
Фентанил, код АТХ C01CA03 / Fentanyl, code ATC C01CA03	1–4 мкг/кг [33]	Немедленно / Immediately	30–60	Артериальная гипотензия, апноэ, ригидность грудной клетки / Arterial hypotension, apnea, chest wall rigidity
Мидазолам, код АТХ N05CD08 / Midazolam, code ATCN05CD08	0,05–0,1 мг/кг	1–5	20–30	Апноэ, артериальная гипотензия / Apnea, Arterial hypotension
Рокурония бромид, код АТХ M03AC09 / Rocuronium bromide, code ATC M03AC09	0,5–1,2 мг/кг	1–2	20–30 м	Бронхоспазм, увеличение сопротивления в малом круге кровообращения / Bronchospasm, increased pulmonary vascular resistance

- У новорожденных с СШ и тяжелым ОРДС **рекомендуется** пошаговое увеличение уровня PEEP до 10 см H_2O под контролем показателей гемодинамики и оксигенации [171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Использование положительного давления в конце выдоха позволяет увеличить среднее давление в дыхательных путях, расправить коллабированные альвеолы и улучшить оксигенацию без увеличения содержания кислорода во вдыхаемой смеси. В настоящее время нет ни одного исследования, рекомендующего абсолютный показатель величины положительного давления в конце выдоха у детей с ОРДС. В качестве стартовой величины целесообразно использовать уровень 6 см H_2O у пациентов с последующим подбором оптимального уровня, исходя из степени выраженности гипоксемсии [10, 69, 163, 164, 166].

- При проведении ИВЛ у новорожденных с сепсисом и СШ целевые показатели SpO_2 **рекомендуется** поддерживать в диапазоне 92–95 %, а сатурации центральной венозной крови — в пределах 65–75 % [10, 70, 164, 166].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. При проведении ИВЛ у новорожденных с сепсисом, СШ и ОРДС следует стремиться достичь целевых показателей газового состава крови и оксигенации. При наличии у пациента ОРДС легкой и средней степени тяжести, когда используемая величина PEEP не превышает 10 см H_2O, показатели пульсоксиметрии и сатурации центральной венозной крови должны быть в пределах референсных показателей, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение оксигенации способствует более благоприятному исходу [70, 171].

В настоящее время недостаточно доказательств, позволяющих рекомендовать концепцию пермиссивной гипоксемии для рутинной клинической практики [70, 171]. Все стратегии респираторной поддержки должны быть направлены на обеспечение адекватной оксигенации тканей при минимизации фракции кислорода во вдыхаемой смеси и параметров инвазивной ИВЛ, поскольку долгосрочные неврологические исходы при использовании концепции пермиссивной гипоксемии в настоящее время не изучены и врачи должны четко оценивать все имеющиеся риски в конкретной клинической ситуации [70, 171].

- Использование концепции пермиссивной гиперкапнии у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при тяжелом течении ОРДС с целью минимизации вентилятор-ассоциированного повреждения легких [70, 171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Применение концепции пермиссивной гиперкапнии в рутинной клинической практике является жизнеспасающей стратегией и направлено на минимизацию параметров инвазивной ИВЛ с целью предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких, хотя однозначное мнение о ее эффективности и безопасности в настоящее время отсутствует, что особенно спаведливо для недоношенных новорожденных [63, 69, 132, 166]. Стартовые параметры инвазивной ИВЛ в зависимости от основного заболевания представлены в табл. 15.

Таблица 15. Стартовые параметры инвазивной ИВЛ в зависимости от основного заболевания [13]
Table 15. Initial parameters of invasive control mechanical ventilation depending on the underlying disease [13]

Особенности состояния пациента / Features of the patient's condition	Стартовые параметры ИВЛ / Starting parameters of CMV	Целевые показатели газового состава крови / Targets blood gas composition
Недоношенный новорожденный, первые семь дней жизни / Premature newborn, first seven days of life	PIP = 12–20 см H_2O / cm H_2O PEEP = 5–6 см H_2O / cm H_2O f = 40–60/мин / per min t_{insp} = 0,3–0,35 с / s V_t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,25–7,35 pO_2 = 40–60 мм рт. ст. / mm Hg pCO_2 = 45–55 мм рт. ст. / mm Hg Избегать снижения pCO_2 <35 мм рт. ст. / Avoid reducing pCO_2 <35 mm Hg! SaO_2 = 91–95 %
Недоношенный новорожденный, более семи дней жизни / Premature newborn, more than seven days of life	t_{insp} = 0,35–0,45 с / s V_t = 6–7 мл/кг / ml/kg	pH = 7,25–7,35 pCO_2 = 50–70 мм рт. ст. / mm Hg
Синдром аспирации мекония без легочной гипертензии / Meconium aspiration syndrome without pulmonary hypertension	PIP = 15–25 см H_2O / cm H_2O PEEP = 4–6 см H_2O / cm H_2O f = 40–60/мин / 40–60 per min t_{insp} = 0,4–0,5 с /s V_t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,3–7,4 pO_2 = 60–80 мм рт. ст. / mm Hg pCO_2 = 40–50 мм рт. ст. / mm Hg SaO_2 = 92–96 %
Персистирующая легочная гипертензия / Persistent pulmonary hypertension	PIP = 15–25 см H_2O / cm H_2O PEEP = 5–8 см H_2O / cm H_2O f = 40–60/мин / per min t_{insp} = 0,35–0,45 с / s V_t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,3–7,4 pO_2 = 60–80 мм рт. ст. / mm Hg pCO_2 = 40–50 мм рт. ст. / mm Hg SaO_2 = 94–98 %

- Применение оксида азота у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при наличии стойкой рефрактерной гипоксемии и легочной гипертензии. Рутинное применение **не рекомендуется** [55, 72, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Применение оксида азота у новорожденных с сепсисом и СШ неоправданно, поскольку при сепсисе отсутствует первичное поражение легочной артерии с развитием легочной гипертензии. Однако достаточно часто сепсис возникает у недоношенных новорожденных, детей с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией, у которых применение ингаляций оксида азота может быть оправдано с целью устранения вторичной легочной гипертензии. Применение ингаляций оксида азота целесообразно только у детей с доказанной легочной гипертензией, наличием тяжелой дисфункции правого желудочка и высоком риске развития бронхолегочной дисплазии [55, 72, 179].

3.1.5. Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка у новорожденных с сепсисом и СШ является неотъемлемой составляющей интенсивной терапии наравне с антимикробной терапией, инфузионной, респираторной поддержкой и т. д.

- Расчет потребности в энергетических субстратах у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** осуществлять, исходя из фазы патологического процесса [111, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В острую фазу заболевания (критическое состояние) дотация энергетических субстратов должна обеспечивать их потребность в состоянии покоя. В фазу стабилизации их количество постепенно увеличивается и достигает двух потребностей и более в фазу выздоровления для обеспечения роста и развития ребенка [104, 110].

- У новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** раннее энтеральное питание [94, 132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Рандомизированные клинические исследования, посвященные вопросам питания у новорожденных с сепсисом и СШ, в настоящее время отсутствуют, однако имеется достаточно много работ, свидетельствующих, что раннее энтеральное питание у новорожденных, особенно недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела, обладает рядом преимуществ, к которым относятся уменьшение вероятности развития сепсиса и длительности лечения в ОРИТ и стационаре [94, 131].

- Сцеженное грудное молоко **рекомендуется** как оптимальный способ нутритивной поддержки у новорожденных с сепсисом СШ при отсутствии противопоказаний [65, 104, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Раннее введение грудного молока позволяет сократить продолжительность парентерального питания (ПП) у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с задержкой роста при позднем сепсисе, что может существенно повлиять на неонатальные исходы [104, 187]. Грудное молоко вводится через зонд назогастральный/орогастральный каждые 3 ч [65]. При отсутствии материнского молока его можно заменить пастеризованным молоком из банка грудного молока или детскими смесями. На начальном этапе объем энтерального питания (ЭП) составляет 20–35 мл/кг × сут с постепенным расширением до 120 мл/кг × сут. На полное ЭП желательно перейти к 12–13-м суткам [65].

- У новорожденных с сепсисом и СШ ЭП **рекомендуется** проводить даже на фоне постоянной инфузии кардиотонических лекарственных средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) при условии стабильных показателей гемодинамики и отсутствии риска ишемии желудочно-кишечного тракта на фоне системной гипоперфузии [115, 138, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Существуют данные, свидетельствующие о том, что у детей с СШ, получавших кардиотоническую терапию, имеется возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов или желудочно-кишечных осложнений [183]. Применение грудного молока, как компонента нутритивной поддержки у новорожденных с сепсисом способствует уменьшению доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) и продолжительности гемодинамической поддержки [115]. Следует отметить, что раннее ЭП при использовании высоких доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С), всегда сопряжено с ишемией кишечника и развитием некротического энтероколита [138].

- На начальном этапе лечения сепсиса и СШ у новорожденных **рекомендуется** трофическое ЭП с постепенным его увеличением до полного объема [88, 138, 168, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Трофическое питание направлено на поддержание физиологического состояния кишечника [181]. Его цель — предотвращение атрофии слизистой оболочки и поддержание моторики. Трофическое питание постоянно стимулирует кишечник и снижает риск бактериальной транслокации, что особенно важно при сепсисе. Поэтапный подход к расширению ЭП сокращает время, необходимое для достижения целей лечения, и уменьшает риск развития ишемии кишечника [88, 102, 138, 168, 181].

- У новорожденных с сепсисом и СШ ПП с целью дотации необходимых энергетических субстратов **рекомендуется** во всех случаях, когда адекватное ЭП невозможно [54, 88, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. По этому вопросу нутритивной поддержки исследования у новорожденных с сепсисом и СШ отсутствуют. ПП следует назначать, когда ЭП невозможно или противопоказано. Время инициации ПП должны быть индивидуализировано. При проведении ПП следует сохранить энтеральное введение молока, даже если усваиваемый объем минимален, поскольку раннее ЭП грудным молоком может уменьшить выраженность атрофии слизистой оболочки кишечника и предотвратить бактериальную транслокацию, сократить продолжительность ПП [54, 88, 168]. Парентеральное питание проводится растворами для ПП (код АТХ B05BA) в случае невозможности дотации необходимого для гестационного возраста уровня потребности в белках, жирах, углеводах, электролитах и объема жидкости путем ЭП. Для ПП используют: аминокислоты (код АТХ B05BA01), жировые эмульсии (код АТХ B05BA02), углеводы (код АТХ B05BA03), растворы электролитов (код АТХ B05XA) и препараты кальция (код АТХ A12AA).

- Рутинное измерение остаточного объема желудка у новорожденных с сепсисом и СШ **не рекомендуется** [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Рандомизированные клинические исследования, оценивающие необходимость измерения остаточного объема желудка у новорожденных с сепсисом и СШ, в настоящее время отсутствуют. Есть всего лишь одно аналогичное исследование у детей старшего возраста, где авторы полагают, что данная манипуляция не является обязательной, поскольку не оказывает существенного влияния на частоту аспирации, тошноты и рвоты [176]. На основании нашего клинического опыта мы считаем, что при стабильном состоянии новорожденного и отсутствии явных клинических признаков дисфункции ЖКТ измерение остаточного объема желудка перед каждым кормлением неоправданно.

- Применение жировых эмульсий (код АТХ B05BA02) у новорожденных с сепсисом **рекомендуется** на фоне стабилизации состояния, регрессирования СШ и приемлемых показателей гемодинамики на фоне минимальной кардиотропной поддержки [110, 116, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В настоящее время недостаточно данных, чтобы однозначно утверждать о безопасности и эффективности применения жировых эмульсий (код АТХ B05BA02) у новорожденных с сепсисом и СШ, однако необходимость их применения на фоне стабилизации состояния и в фазу выздоровления не вызывает сомнений, поскольку это обеспечивает организм ребенка необходимыми энергетическими ресурсами, является залогом его развития, выздоровления и благоприятного исхода в отдаленном периоде [110, 116, 187].

3.1.6. Экстра- и интракорпоральная терапия

Основными методами экстракорпоральной терапии у новорожденных с сепсисом и СШ являются заместительная почечная терапия (ЗПТ): перитонеальный диализ, продленные [(продленный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД)] / гемофильтрация (ПВВГФ) / гемодиафильтрация (ПВВГДФ)) и сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции, плазмообмен/плазмаферез.

Применение этих методов позволяет достичь стабилизации состояния пациента путем нормализации показателей гомеостаза, коррекции водно-электролитных нарушений и снижения концентрации эндотоксинов и цитокинов (в большей степени сорбционные методики), запускающих и поддерживающих цепь реакций септического каскада. Точкой приложения таких методов экстракорпоральной гемокоррекции, как гемоперфузия с использованием антицитокиновых сорбентов, гемоперфузия с полимиксином и селективная сорбция липополисахаридов (ЛПС-сорбция), а также мультимодальных устройств являются элементы каскада септических реакций.

- Применение ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при наличии гипергидратации или риске ее развития, рефрактерной к консервативной терапии [35, 53, 57, 71, 196].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Более 50 % детей с СШ имеют тяжелое острое почечное повреждение, из которых 21,6 % требуется ЗПТ [54, 196]. Диализ можно использовать при наличии почечных и внепочечных показаний для улучшения результатов лечения [9, 30, 128, 194]. К ним относятся стойкая олигурия, перегрузка жидкостью, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гиперлактатемия, гипераммониемия [47, 57]. Проведение ЗПТ во многих случаях позволяет не только скорректировать водный статус, но и устранить гиперкалиемию, а также декомпенсированный метаболический ацидоз, рефрактерные к консервативной терапии. Большинство клинических рекомендаций по лечению сепсиса и СШ у детей содержат данные, подтверждающие эффективность ЗПТ при наличии показаний к диализу [9, 130, 183]. В рекомендациях по лечению неонатального сепсиса в настоящее время отсутствуют указания на проведение ЗПТ, что в первую очередь связано с относительно редким применением методов эфферентной терапии в неонатологии и отсутствием больших рандомизированных исследований [195]. В доступной литературе имеется достаточно большое количество небольших исследований и описаний клинических случаев успешного применения

ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ [30, 45, 139, 174, 198]. На основании анализа данных литературы, патофизиологических механизмов и нашего клинического опыта мы рекомендуем рассмотреть возможность применения ЗПТ при сепсисе и СШ у новорожденных.

Выбор метода ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ зависит от технической возможности проведения диализа и от наличия/отсутствия противопоказаний к определенному методу [24, 30, 37, 45, 93, 139, 174, 195, 198].

Большинство протоколов по лечению сепсиса и СШ у взрослых содержат рекомендации по применению различных модификаций гемодиализа и гемофильтрации (интерметирующие и продленные/продолжительные), перитонеальный диализ (ПД) при лечении острого почечного повреждения (ОПП), ассоциированного с сепсисом, у взрослых применяется крайне редко. В то же время в детской практике, чем меньше вес пациента, тем чаще используется перитонеальный диализ, хотя с развитием технологий и появлением не только универсальных машин, но при наличии специальных аппаратов для проведения ПВВГДФ/ПВВГД у детей с весом менее 10 кг гемодиализные технологии используются все чаще [37, 57, 93, 196]. В неонатальной практике выбор метода ЗПТ в первую очередь зависит от технической возможности использования методики у конкретного пациента и наличия противопоказаний — трудности, а зачастую невозможности обеспечить сосудистый доступ, необходимый для поддержания работы экстракорпорального контура при ПВВГДФ/ПВВГФ/ПВВГД у детей с массой тела менее 1,5–2 кг [25]. То же самое касается различных режимов диализа, которые в данной возрастной группе определяются в первую очередь размерами тела и сосудов и, следовательно, технической возможностью обеспечения ЗПТ в установленном режиме [196].

- Использование плазмообмена, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у новорожденных **не рекомендуется** [106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Все доступные источники указывают на недостаточное количество данных для рекомендации плазмообменов, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у пациентов всех возрастных групп, в том числе новорожденных. Обменное переливание крови ассоциировано с тромбоцитопенией и увеличением смертности у новорожденных с сепсисом и СШ [106].

- У новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** рассмотреть возможность применения ЛПС-сорбции и антицитокиновых сорбентов [42, 128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Современные руководства для пациентов других возрастных групп не содержат рекомендаций за или против применения сорбционных методов лечения, что во многом связано с недостаточным количеством исследований, а также с разнородностью сорбентов и отсутствием больших исследований, сравнивающих сорбенты, обладающие разными свойствами [42, 128, 129]. Использование гемоперфузии с полимиксином у недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом и СШ способствует более раннему улучшению гемодинамического и респираторного статуса и снижению смертности по сравнению с поздним сепсисом новорожденных, при этом авторы подчеркивают, что максимально раннее начало операции гемоперфузии с полимиксином от момента диагностики СШ может улучшить прогноз [128]. Учитывая данные других авторов, а также собственный клинический опыт, мы считаем возможным рекомендовать применение сорбционных технологий при развитии СШ у новорожденного [10, 146].

3.1.7. Дополнительные методы терапии

- Рутинное назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ H02) при СШ у новорожденных **не рекомендуется**. Назначение дексаметазона (по 0,5 мг/кг каждые 2–6 ч) (код АТХ H02AB02) или гидрокортизона (по 1–2 мг/кг каждые 6 ч) (код АТХ C05AA01) оправданно только при рефрактерном СШ и наличии клинико-лабораторных признаков недостаточности надпочечников [8, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Недавние рекомендации по диагностике и лечению СШ у детей и новорожденных не содержат показаний для назначения кортикостероидов, однако некоторые исследования выявили незначительные преимущества гидрокортизона при лечении СШ у пациентов, нуждающихся в высоких дозах кардиотонических лекарственных средств [8, 43].

- Применение инсулинов короткого действия и их аналогов для инъекционного введения (код АТХ A10AB01) рекомендуется с целью поддержания целевого уровня глюкозы в крови на уровне 7,8 ммоль/л и ниже. Абсолютном показанием является уровень глюкозы в крови более 10 ммоль/л [184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Многочисленными исследованиями доказано, что гипергликемия связана с плохими исходами, однако клинической эффективности контроля уровня глюкозы у детей в низком целевом диапазоне не установлено [184].

- **Рекомендуется** отказаться от переливания эритроцитсодержащих компонентов крови у гемодинамически стабильных новорожденных с сепсисом и СШ, если концентрация гемоглобина в крови составляет более 100 г/л [6, 177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования и метаанализы, посвященные трансфузии эритроцитов у новорожденных с сепсисом и СШ. Имеются международные рекомендации по гемотрансфузии, где эксперты указывают, что трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови у гемодинамически стабильных пациентов с сепсисом не оправдана, если концентрация гемоглобина превышает 70 г/л [6, 177].

У новорожденных с СШ, нуждающихся в инвазивной ИВЛ и медикаментозной поддержке гемодинамики, трансфузия донорских эритроцитсодержащих компонентов крови показана, если концентрация гемоглобина ниже 120 г/л [148].

- **Рекомендуется** отказаться от профилактической трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) у новорожденных с сепсисом и нарушениями свертываемости крови без кровотечения [123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Имеются международные рекомендации по трансфузии СЗП и концентрата тромбоцитов у детей в критическом состоянии, авторы которых считают, что трансфузия СЗП у детей с сепсисом не показана при отсутствии геморрагического синдрома, если уровень МНО менее 1,5 [123]. Обсервационные исследования у тяжелобольных детей показали, что переливание СЗП ассоциировано с худшими клиническими исходами [6].

- У новорожденных с сепсисом, СШ и/или ДВС-синдромом без признаков кровотечения трансфузия концентрата тромбоцитов **рекомендуется** при количестве тромбоцитов в крови $<25 \times 10^9$/л. При продолжающемся кровотечении трансфузия концентрата тромбоцитов **рекомендуется** при количестве тромбоцитов в крови менее 50×10^9/л [60, 147].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Продемонстрирована связь между переливанием тромбоцитов недоношенным новорожденным и неблагоприятными исходами лечения: увеличение частоты сепсиса, некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, более длительное пребывание в ОРИТ, прогрессирование ПОД, увеличение летальности [147]. Имеются данные, свидетельствующие, что у новорожденных в критическом состоянии с сепсисом, СШ и/или ДВС-синдромом трансфузия концентрата тромбоцитов при отсутствии кровотечения может быть оправдана только когда их количество меньше 25×10^9/л [60]. При СШ и кровотечении трансфузия концентрата тромбоцитов показана, когда их количество меньше 50×10^9/л [60, 147].

- У новорожденных с сепсисом и СШ на ранних стадиях заболевания с целью уменьшения риска летального исхода **рекомендуется** внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] (код АТХ J06BA02) [34, 69, 121, 135].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Внутривенное введение иммуноглобулинов (код АТХ J06B) пациентам с сепсисом позволяет снизить смертность и длительность лечения в стационаре. Препараты, обогащенные IgM, были более эффективными, хотя данная терапия и не оказала значительного эффекта на уровень летальности при неонатальном сепсисе [135]. Аналогичные данные были получены E.C. Dinleyici и соавт. [69] которые установили, что показатели смертности были значительно ниже у пациентов, получавших лечение иммуноглобулином (код АТХ J06B), обогащенным IgM, по сравнению с контрольной группой. При оценке эффективности терапии только в неонатальных исследованиях установлено значительное преимущество длительного лечения — более 3 дней [69]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что продленное назначение (в течение 7 дней) IgG и IgM у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, у которых диагностирован сепсис, является безопасным и эффективным методом лечения и может рассматриваться как адъювантная терапия [34, 121].

3.2. Хирургическое лечение

Санация/дренирование очага(ов) инфекции **рекомендуется** в максимально короткие сроки после диагностики сепсиса [2, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий. Необходимо проведение диагностического поиска для установления очага инфекции. При необходимости следует прибегнуть к консультации профильных специалистов (например, хирурга, инфекциониста) для определения приоритетности и способов вмешательств, необходимых для достижения контроля над источниками инфекции. Контроль источника инфекции определяется как комплекс мероприятий, направленный на санацию/дренирование очага(ов) инфекции, что предотвращает прогрессирование инфекционного процесса. Эти мероприятия могут включать дренирование абсцесса, эмпиемы, удаление инфицированных внутрисосудистых устройств и т.д. Проведение мероприятий по контролю источников инфекции необходимо осуществлять в максимально сжатые сроки после начального восстановления гемодинамики, в идеале — не позднее 6–12 ч после постановки диагноза. Важность контроля источников инфекции у детей была показана при абсцессах кожи и глубоких тканей, а также при некротическом энтероколите [14].

3.3. Иное лечение

Не применимо.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение новорожденных с сепсисом проводится с учетом степени тяжести и особенностей течения основного заболевания, на фоне которого развился неонатальный сепсис.

Целью реабилитации новорожденных с сепсисом является восстановление и сохранение здоровья.

Основные задачи реабилитации новорожденных с сепсисом:

1) предупреждение или уменьшение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма;

2) предупреждение или уменьшение степени ограничений жизнедеятельности и прогрессирования заболевания и развития осложнений;

3) предупреждение и коррекция эмоционально-психологических расстройств;

4) снижение тяжести инвалидизирующих последствий заболевания, адаптация к повседневным бытовым физическим нагрузкам.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Эффективных специфических методов профилактики сепсиса у новорожденных в настоящее время не существует.

Единственным и наиболее эффективным методом предотвращения раннего неонатального сепсиса является лечение острых и хронических инфекций урогенитального тракта матери как до, так и во время беременности.

С целью профилактики позднего неонатального сепсиса рекомендуется строгое соблюдение всех санитарно-эпидемических норм и правил для медицинской организации и ОРИТ, оказывающих помощь новорожденным детям.

- Для снижения риска развития позднего неонатального сепсиса и уменьшения продолжительности парентерального питания всем недоношенным новорожденным с экстремально низкой массой тела **рекомендуется** раннее начало энтерального питания грудным молоком [58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Грудное вскармливание способствует уменьшению длительности ПП и ассоциировано с уменьшением вероятности развития позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [58].

Диспансеризация новорожденных с сепсисом

Диспансерное наблюдение представляет собой обследование новорожденных, перенесших сепсис, страдающих какими-либо осложнениями или последствиями этого заболевания, перешедшими в хронические заболевания, или функциональные расстройства, проводимое с определенной периодичностью в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц и в порядке, установленном соответствующими приказами.

Диспансерное наблюдение за новорожденными, перенесшими сепсис, осуществляют медицинские работники медицинской организации или структурного подразделения иной организации, осуществляющей медицинскую деятельность, где ребенок получает первичную медико-санитарную помощь.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь новорожденным с сепсисом и СШ, направленная на первичную стабилизацию состояния, должна осуществляться на всех этапах, начиная с родильного дома и заканчивая специализированным стационаром III уровня.

Показания для госпитализации в стационар

Все новорожденные с подтвержденным сепсисом или подозрением на него нуждаются в экстренной госпитализации в специализированный стационар III уровня, имеющий возможности для экстренной диагностики очага инфекции и лечения различной патологии. СШ является абсолютным показанием для госпитализации.

Новорожденного, находящегося в стационаре, не располагающем такими возможностями, следует в максимально короткие сроки перевести в медицинскую организацию, где есть все современные технологии, используемые для лечения сепсиса, в том числе санации очага инфекции.

Медицинская эвакуация новорожденных с сепсисом и СШ в медицинскую организацию, имеющую возможность оказания необходимой специализированной медицинской помощи, осуществляется силами специализированных выездных бригад скорой медицинской помощи анестезиологии-реанимации или авиамедицинских выездных бригад скорой медицинской помощи, или

выездных экстренных консультативных бригад скорой медицинской помощи. В каждом регионе рекомендуется разработать региональные правила экстренного перевода и протокол маршрутизации новорожденных с сепсисом и СШ с учетом имеющихся особенностей.

Новорожденный с явными признаками сепсиса или подозрением на него должен быть обязательно переведен в ОРИТ.

При оказании помощи новорожденному в ОРИТ взрослого многопрофильного стационара оправданно проведение телемедицинских консультаций со специалистами национальных медицинских исследовательских центров. При необходимости следует рассмотреть возможность проведения очной консультации на месте с выполнением необходимых диагностических и терапевтических вмешательств сотрудниками национальных медицинских исследовательских центров.

Показания для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

В связи с тем, что при сепсисе новорожденных всегда имеет место органная дисфункция, все пациенты с подозрением на сепсис должны быть госпитализированы в ОРИТ, что позволяет снизить внутрибольничную летальность.

Показания к переводу пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии

После стабилизации состояния, нормализации гемодинамических показателей и устранения угрозы для жизни показан максимально ранний перевод новорожденного в специализированное педиатрическое отделение, имеющее опыт лечения данной категории пациентов.

Показания к выписке из стационара

Выписка пациента из стационара осуществляется после нормализации всех клинико-лабораторных показателей и отрицательных результатах бактериологического исследования из всех стерильных биологических локусов.

Алгоритм принятия тактического решения о необходимости терапевтических мероприятий при сепсисе новорожденных представлен на рисунке.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Не применимо

8. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 16.

9. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Сепсис новорожденных — одно из самых тяжелых заболеваний периода новорожденности, причины которого весьма многочисленны. Чаще всего сепсис развивается вследствие внутриутробного инфицирования плода, хотя у малышей, родившихся до срока и нуждающихся в длительном лечении в отделении интенсивной терапии, инфекция может присоединиться и в более поздние сроки.

О сепсисе говорят в случае, если у новорожденного отмечаются признаки тяжелого течения инфекции с вовлечением в патологический процесс самых разных систем органов, при этом чаще всего первыми симптомами сепсиса являются стонущее дыхание, выраженная бледность, желтушность, серый или синюшный колорит кожи, отказ от груди и чрезмерная вялость ребенка.

Наиболее высокий риск тяжелого течения сепсиса характерен для недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

Если диагностирован сепсис, вашему малышу, вероятнее всего, потребуется длительное лечение в отделении интенсивной терапии, где ему будут назначены лекарственные препараты, воздействующие на возбудителя инфекции и позволяющие устранить имеющиеся нарушения в функции органов.

В тяжелых случаях может потребоваться проведение ИВЛ, когда в трахею ребенка будет вставлена специальная трубка, к которой будет подключен аппарат ИВЛ.

При отсутствии проблем со стороны ЖКТ ребенок сможет получать сцеженное грудное молоко через специальную трубочку (зонд), вставленную в желудок, поэтому маме ребенка очень важно сохранить грудное молоко как можно дольше, поскольку это самое главное и нужное, чем мама может помочь своему малышу.

Если же это будет невозможно, тогда все питание и витамины малыш будет получать в виде лекарственных растворов, которые будут вводиться внутривенно.

До недавнего времени риск летального исхода при развитии сепсиса новорожденных был крайне высок, сегодня у врачей неонатологов и неонатальных реаниматологов появился мощнейший арсенал оборудования и лекарственных препаратов, позволяющий спасать даже самых безнадежных пациентов, однако прогноз при этом заболевании даже с учетом достижений современной неонатологии остается крайне серьезным.

После стабилизации состояния в отделении интенсивной терапии может потребоваться длительное лечение и реабилитация как в стационаре, так и в ближайшие месяцы после выписки домой.

Очень важно понимать, что сепсис — крайне серьезное заболевание, которое нельзя вылечить за один день, оно может протекать с периодами улучшения и ухудшения состояния, поэтому крайне важно запастись терпением и выдержкой, сохранять спокойствие, любовь к своему ребенку, веру в его выздоровление и доверие к врачам, которые приложат все усилия для восстановления здоровья своего маленького пациента.

Помните, что ваше настроение напрямую отражается на состоянии вашего малыша!

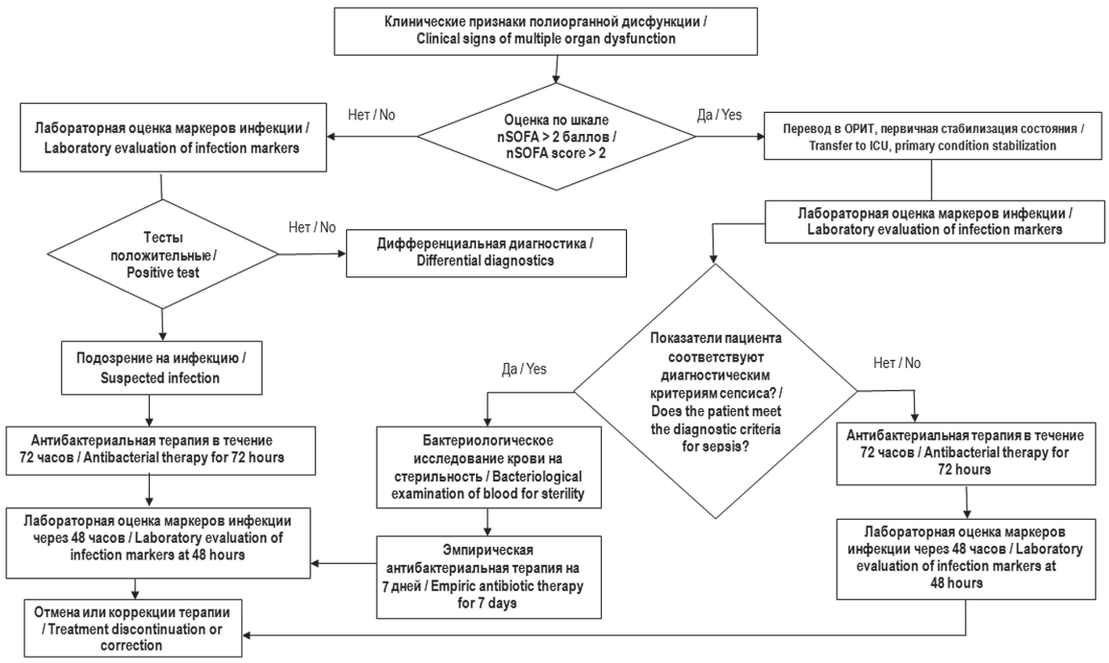


Рисунок. Алгоритм принятия тактического решения
Figure. Tactical decision-making algorithm

Таблица 16. Критерии оценки качества медицинской помощи
Table 16. Criteria for assessing the quality of medical care

Критерий оценки / Evaluation criterion	Выполнение / Implementation
1. Выполнен визуальный терапевтический осмотр / Visual therapeutic examination was performed	Да / Yes Нет / No
2. Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность / Microbiological (culture) blood sterility test was performed	Да / Yes Нет / No
3. Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня С-реактивного белка / Complete (clinical) blood count was performed, C-reactive protein level was studied	Да / Yes Нет / No
4. Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) / Coagulogram performed (indicative hemostasis study)	Да / Yes Нет / No
5. Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в венозной крови / A study of the acid-base state and blood gases, the level of lactic acid in the venous blood was performed	Да / Yes Нет / No
6. Выполнена эхокардиография / Echocardiography performed	Да / Yes Нет / No
7. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) / Abdominal ultrasound (complex)	Да / Yes Нет / No
8. Выполнены рентгенография легких и обзорная рентгенография органов брюшной полости / Pulmonary X-ray and abdominal X-ray were performed	Да / Yes Нет / No
9. Выполнена нейросонография / Neurosonography performed	Да / Yes Нет / No
10. Назначена антимикробная терапия / Antimicrobial therapy prescribed	Да / Yes Нет / No
11. Проведена инфузионная терапия при септическом шоке в стартовом объеме не менее 30 мл/кг массы тела / Infusion therapy was performed for septic shock in a starting volume of at least 30 ml/kg of body weight	Да / Yes Нет / No
12. Назначены кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) при отсутствии эффекта от инфузионной терапии / Cardiotonic agents were prescribed, except for cardiac glycosides (ATC code S01S) in the absence of effect from infusion therapy	Да / Yes Нет / No
13. Начата неинвазивная искусственная вентиляция легких у новорожденных с кислородозависимостью / Non-invasive mechanical ventilation started in oxygen-dependent newborns	Да / Yes Нет / No
14. Начата инвазивная искусственная вентиляция легких при отсутствии эффекта от неинвазивной респираторной поддержки / Invasive mechanical ventilation started in the absence of effect from non-invasive respiratory support	Да / Yes Нет / No

10. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, законах и нормативных документах Российской Федерации[2–10].

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций стали публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, eLibrary, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составила 20 лет.

В процессе подготовки клинических рекомендаций были сформулированы ключевые вопросы по формуле PIPOH:

- P (population) — популяция пациентов и характеристика заболевания (новорожденные с сепсисом и СШ);
- I (interventions) — вмешательства (мероприятия интенсивной терапии);
- P (professionals) — целевая аудитория клинических рекомендаций (врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи-неонатологи, врачи-педиатры, врачи-хирурги, врачи-инфекционисты);
- O (outcomes) — ожидаемые исходы, которые могут быть улучшены (исходы пациентов, показатели системы здравоохранения, эпидемиологические показатели и др.);
- H (health care setting) — место оказания медицинской помощи (амбулатория, стационар, ОРИТ).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) представлены в табл. 17–19.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия также была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения родителей новорожденного с сепсисом/СШ.

[2] Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

[3] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 909н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология».

[4] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 ноября 2004 г. № 179 «Об утверждении порядка оказания скорой медицинской помощи» (с изменениями от 2 августа 2010 г., 15 марта 2011 г.).

[5] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология».

[6] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология».

[7] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

[8] Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения), версия 2019.

[9] Номенклатура медицинских услуг (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н).

[10] Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2023 г. (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Таблица 17. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 17. Scale for assessing levels of evidence (LE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД / LE	Расшифровка / Description
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа / Systematic reviews of studies controlled by reference method or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа / Individual studies with reference control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования / Studies without consistent control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая / Non-comparative studies, case report
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов / There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion

Таблица 18. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 18. Scale of assessment of the levels of reliability of evidence (LE) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, therapeutic, rehabilitation interventions)

УДД / LE	Расшифровка / Description
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с применением метаанализа / Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа / Selected RCTs and systematic reviews of studies of any design except RCTs using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования / Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль» / Non-comparative studies, case report or case series, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов / There is only justification for the mechanism of action of the intervention (non-clinical studies) or expert opinion

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН)[11] для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:
1) врачи анестезиологи-реаниматологи;
2) врачи-неонатологи;
3) врачи-педиатры;
4) врачи-хирурги;
5) врачи-инфекционисты;
6) врачи — клинические фармакологи.

[11] Режим доступа www.neonatology.pro, https://portalcr.minzdrav.gov.ru/ Дата обращения 06.11.2024.

Таблица 19. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 19. Scale for assessing the level of persuasiveness of recommendations (LR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР / LR	Расшифровка / Description
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными] / Strong recommendation [all efficacy criteria (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными] / Conditional recommendation [not all efficacy criteria (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent]
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными] / Weak recommendation [lack of evidence of appropriate quality (all efficacy criteria considered (outcomes) are unimportant, all studies are of poor methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис новорожденных — глобальная проблема здравоохранения всех стран мира, существующая на протяжении многих десятилетий, несмотря на появление новых лекарственных препаратов и методов терапии, что свидетельствует об отсутствии однозначного решения, которое может быть найдено только при использовании мультидисциплинарного подхода, своевременного и обоснованного использования всех ресурсов, начиная с широкого применения методов профилактики, оптимальной организации лечебного процесса и устранения факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания, ключая социальные и ятрогенные.

Представленный проект клинических рекомендаций является первой попыткой обощения и всестороннего анализа имеющихся данных по профилактике, диагностике и лечению неонатального сепсиса, который может помочь врачу-клиницисту принять оптимальное обоснованное решение о методах лечения конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В. Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) // Педиатр. 2023. Т. 14, № 6. С. 79–87. EDN: WVGDYB doi: 10.17816/PED626896

2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2018. 176 с.

3. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 84–114. EDN: VJUOGQ doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114

4. Гомелла Т.Л., Эяль Ф.Г., Каннингам М.Д. Неонатология. Москва: Лаборатория знаний, 2015. 1572 с.

5. Дехнич А.В., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., и др. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на

основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 96–107. EDN: ZWEZUV doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107
6. Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 344 с.
7. Иванов Д.О., Александрова Е.М., Арутюнян Т.Г. Руководство по перинатологии. В 2-х т. 2-е изд. / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019. 2528 с.
8. Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е., и др. Диагностика и лечение шока у новорожденных детей. Клинические рекомендации. Москва: Российское общество неонатологов, 2019.
9. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. EDN: UDVCKO doi: 10.17816/psaic969
10. Макулова А.И., Топоркова А.О., Холоднова Н.В., и др. Гемосорбция у новорожденного с ранним неонатальным сепсисом (клинический случай) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 4. С. 72–77. doi: 10.33029/2308-2402-2024-12-1-72-77
11. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Идрисова Р.Г., и др. Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 21, № 2. С. 39–45. EDN: EVITJK doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45
12. Неонатология / под ред. Н.П. Шабалова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 752 с.
13. Неонатология. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
14. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Т. 2 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
15. Никитина И.В., Герасимова А.В., Иванова Л.А., и др. Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 3. С. 7–17. EDN: IKCMFJ doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17
16. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Быстрая синдромная диагностика бактериемии — результаты первого опыта // Клиническая микробиология и антимикробная химеотерапия. 2023. Т. 25, № 3. С. 304–310. EDN: FJQVUT doi: 10.36488/cmac.2023.3.304-310
17. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., и др. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца // Клиническая микробиология и антимикробная химеотерапия. 2022. Т. 24, № 2. С. 139–146. EDN: BNTILR doi: 10.36488/cmac.2022.2.139-146
18. Попов Д.А., Надточей Е.А., Вострикова Т.Ю., Овсеенко С.Т. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 4. С. 296–307. EDN: XDYONR
19. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., и др. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 7–1. С. 15–51. EDN: ZCQPID
20. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
21. Строкова С.О., Никитина И.В., Донников А.Е. Малассезиа-ассоциированные инфекции у новорожденных: перспективы молекулярно-генетических методов диагностики // Клиническая дерматология и венерология. 2023. Т. 22, № 4. С. 392–398. EDN: SSXGXW doi: 10.17116/klinderma202322041392
22. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 2. С. 147–159. EDN: QDARVM doi: 10.36488/cmac.2019.2.147-159
23. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 5. С. 176–182. EDN: LKMIHK doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
24. Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 68–81. EDN: XBMBEV
25. Щербак С., Вологжани Д., Голот А., и др. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5, № 4. С. 18–39. doi: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002
26. 2024 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. 30th edit. / J.S. Bradley, J.D. Nelson, editors. American Academy of Pediatrics, 2024. doi: 10.1542/9781610026970
27. Al-Matary A., Al Sulaiman M., Al-Otaiby S., et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis // J Infect Public Health. 2022. Vol. 15, N 6. P. 643–647. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.004
28. Altit G., Vigny-Pau M., Barrington K., et al. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock-do we prevent death? // Am J Perinatol. 2018. Vol. 35, N 2. P. 146–151. doi: 10.1055/s-0037-1606188
29. Anugu N.R., Khan S. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and c-reactive protein in neonatal sepsis: A systematic review // Cureus. 2021. Vol. 13, N 11. ID e19485. doi: 10.7759/cureus.19485
30. Askenazi D., Ingram D., White S., et al. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with Aquadex™ // Pediatr Nephrol. 2016. Vol. 31, N 5. P. 853–860. doi: 10.1007/s00467-015-3259-3
31. Attia Hussein Mahmoud H., Parekh R., Dhandibhotla S., et al. Insight into neonatal sepsis: An overview // Cureus. 2023. Vol. 15, N 9. ID e45530. doi: 10.7759/cureus.45530
32. Bai L., Gong P., Jia X., et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatr. 2023. Vol. 23, N 1. ID 334. doi: 10.1186/s12887-023-04094-y
33. Bakshi S., Koerner T., Knee A., et al. Effect of fluid bolus on clinical outcomes in very low birth weight infants // J Pediatr Pharmacol Ther. 2020. Vol. 25, N 5. P. 437–444. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.437
34. Bancalari A., Muñoz T., Martínez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis // J Neonatal Perinatal Med. 2020. Vol. 13, N 3. P. 381–386. doi: 10.3233/NPM-190259

35. Banigan M.A., Keim G., Traynor D., et al. Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children // Pediatr Nephrol. 2024. Vol. 39, N 7. P. 2217–2226. doi: 10.1007/s00467-024-06320-w
36. Baske K., Saini S.S., Dutta S., Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial // Eur J Pediatr. 2018. Vol. 177, N 9. P. 1335–1342. doi: 10.1007/s00431-018-3195-x
37. Battista J., De Luca D., Eleni Dit Trolli S., et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants: a French multicenter retrospective study // Pediatr Nephrol. 2023. Vol. 38, N 8. P. 2827–2837. doi: 10.1007/s00467-022-05871-0
38. Beck C., Gallagher K., Taylor L.A., et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // Obstet Gynecol. 2021. Vol. 137, N 6. P. 1007–1022. doi: 10.1097/AOG.0000000000000437
39. Bedetti L., Lugli L., Marrozzini L., et al. Safety and success of lumbar puncture in young infants: a prospective observational study // Front Pediatr. 2021. Vol. 9. ID 692652. doi: 10.3389/fped.2021.692652
40. Bedetti L., Miselli F., Minotti C., et al. Lumbar puncture and meningitis in infants with proven early- or late-onset sepsis: an Italian prospective multicenter observational study // Microorganisms. 2023. Vol. 11, N 6. ID 1546. doi: 10.3390/microorganisms11061546
41. Boscarino G., Romano R., Iotti C., et al. An overview of antibiotic therapy for early- and late-onset neonatal sepsis: current strategies and future prospects // Antibiotics (Basel). 2024. Vol. 13, N 3. ID 250. doi: 10.3390/antibiotics13030250
42. Bottari G., Guzzo I., Marano M., et al. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study // Int J Artif Organs. 2020. Vol. 43, N 9. P. 587–593. doi: 10.1177/0391398820902469
43. Broersen L.H.A., Pereira A.M., Jørgensen J.O.L., Dekkers O.M. Adrenal Insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100, N 6. P. 2171–2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218
44. Bundy L.M., Rajnik M., Noor A. Neonatal meningitis. StatPearls [Internet]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/
45. Cai C., Qiu G., Hong W., et al. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury // BMC Nephrol. 2020. Vol. 21, N 1. ID 286. doi: 10.1186/s12882-020-01945-z
46. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N 2. P. 337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
47. Ceschia G., Parolin M., Longo G., et al. Expanding the spectrum of extracorporeal strategies in small infants with hyperammonemia // Blood Purif. 2023. Vol. 52, N 9–10. P. 729–736. doi: 10.1159/000533486
48. Chaudhry S., Haroon F., Irfan Waheed K.A., et al. Blood lactate levels and lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022. Vol. 34, N 3. P. 438–441. doi: 10.55519/JAMC-03-9087
49. Chen I.-T., Chen C.-C., Huang H.-C., Kuo K.-C. Malassezia furfur emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: the experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital // Adv Neonatal Care. 2020. Vol. 20, N 1. P. E3–E8. doi: 10.1097/ANC.0000000000000640
50. Chen J., Yasrebinia S., Ghaedi A., et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis // BMC Infect Dis. 2023. Vol. 23, N 1. ID 837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0
51. Cheng E., George A.A., Bansal S.K., et al. Neonatal hypocalcemia: common, uncommon, and rare etiologies // Neoreviews. 2023. Vol. 24, N 4. P. e217–e228. doi: 10.1542/neo.24-4-e217
52. Chiesa C., Pacifico L., Mancuso G., Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge // Infection. 1998. Vol. 26, N 4. P. 236–241. doi: 10.1007/BF02962371
53. Chirico V., Lacquaniti A., Tripodi F., et al. Acute kidney injury in neonatal intensive care unit: epidemiology, diagnosis and risk factors // J Clin Med. 2024. Vol. 13, N 12. ID 3446. doi: 10.3390/jcm13123446
54. Conti M.G., Angelidou A., Diray-Arce J., et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis // Pediatr Res. 2020. Vol. 87, N 2. P. 399–405. doi: 10.1038/s41390-019-0647-6
55. Cookson M.W., Kinsella J.P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension // Clin Perinatol. 2024. Vol. 51, N 1. P. 95–111. doi: 10.1016/j.clp.2023.11.001
56. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? a review // Pediatr Neonatol. 2016. Vol. 57, N 4. P. 265–273. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
57. Cortina G., Daverio M., Demirkol D., et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) // Eur J Pediatr. 2024. Vol. 183, N 2. P. 529–541. doi: 10.1007/s00431-023-05318-0
58. Coyne R., Hughes W., Purtill H., et al. influence of an early human milk diet on the duration of parenteral nutrition and incidence of late-onset sepsis in very low birthweight (VLBW) infants: a systematic review // Breastfeed Med. 2024. Vol. 19, N 6. P. 425–434. doi: 10.1089/bfm.2023.0290
59. Crellen T., Turner P., Pol S., et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country // eLife. 2019. Vol. 8. ID e50468. doi: 10.7554/eLife.50468
60. Curley A., Stanworth S.J., Willoughby K., et al. PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates // N Engl J Med. 2019. Vol. 380, N 3. P. 242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320
61. Daaboul D., Osman M., Kassem I.I., et al. Neonatal sepsis due to NDM-1 and VIM-2 co-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Morocco // J Antimicrob Chemother. 2024. Vol. 79, N 7. P. 1614–1618. doi: 10.1093/jac/dkae153
62. Dasgupta S., Jain S.K., Aly A.M. Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management // J Pediatr Child Care. 2016. Vol. 2, N 1. ID 08. doi: 10.13188/2380-0534.1000014
63. Dassios T., Williams E.E., Kaltsogianni O., Greenough A. Permissive hypercapnia and oxygenation impairment in premature ventilated infants // Respir Physiol Neurobiol. 2023. Vol. 317. ID 104144. doi: 10.1016/j.resp.2023.104144
64. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // Crit Care Med. 2017. Vol. 45, N 6. P. 1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425
65. de Sousa J.C.S., de Carvalho A.V.D., Monte de Prada L.C., et al. Nutritional factors associated with late-onset sepsis in very

low birth weight newborns // Nutrients. 2021. Vol. 14, N 1. ID 196. doi: 10.3390/nu14010196
66. de Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of pediatric septic shock // J PediatrIntensive Care. 2019. Vol. 8, N 1. P. 3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
67. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives // Immunity. 2014. Vol. 40, N 4. P. 463–475. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
68. Dierikx T.H., van Kaam A.H.L.C., de Meij T.G.J., et al. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Res. 2022. Vol. 92, N 2. P. 362–372. doi: 10.1038/s41390-021-01792-0
69. Dinleyici E.C., Frey G., Kola E., et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. ID 1239014. doi: 10.3389/fped.2023.1239014
70. Emeriaud G., López-Fernández Y.M., Iyer N.P., et al. Second pediatric acute lung injury consensus conference (PALICC-2) group on behalf of the pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Executive summary of the Second International Guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2) // Pediatr Crit Care Med. 2023. Vol. 24, N 2. P. 143–168. doi: 10.1097/PCC.0000000000003147
71. Erkol Tuncer G.H., Ekim M., Okulu E., et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: single-center experience // Turk J Med Sci. 2021. Vol. 51, N 1. P. 188–194. doi: 10.3906/sag-2006-227
72. Feng Z., Wu X., Xu X., et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants ⩽34 weeks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Front Pharmacol. 2024. Vol. 14. ID 1268795. doi: 10.3389/fphar.2023.1268795
73. Fjalstad J.W., Stensvold H.J., Bergseng H., et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway // Pediatr Infect Dis J. 2016. Vol. 35, N 1. P. 1–6. doi: 10.1097/INF.0000000000000906
74. Flannery D.D., Chiotos K., Gerber J.S., Puopolo K.M. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N 2. P. 380–391. doi: 10.1038/s41390-021-01745-7
75. Fleischmann C., Reichert F., Cassini A., et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // Arch Dis Child. 2021. Vol. 106, N 8. P. 745–752. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217
76. Fleiss N., Schwabenbauer K., Randis T.M., Polin R.A. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023. Vol. 108, N 1. P. 10–14. doi: 10.1136/archdischild-2021-323532
77. Fleiss N., Shabanova V., Murray T.S., et al. The diagnostic utility of obtaining two blood cultures for the diagnosis of early onset sepsis in neonates // J Perinatol. 2024. Vol. 44, N 5. P. 745–747. doi: 10.1038/s41372-024-01914-6
78. Folgori L., Ellis S.J., Bielicki J.A., et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis // Lancet Glob Health. 2017. Vol. 5, N 11. P. e1066–e1068. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30362-5
79. Franco S., Rampersad D., Mesa D., Hammerschlag M.R. Treatment options for neonatal infections in the post-cefotaxime era // Expert Rev Anti Infect Ther. 2022. Vol. 20, N 10. P. 1253–1259. doi: 10.1080/14787210.2022.2110069
80. Freedman S.B., Roosevelt G.E. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department // Pediatr Emerg Care. 2004. Vol. 20, N 7. P. 433–436. doi: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
81. Funke A., Berner R., Traichel B., et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia // Pediatrics. 2000. Vol. 106, N 1. P. 45–51. doi: 10.1542/peds.106.1.45
82. Gialamprinou D., Kontovazainitis C.G., Pouliakis A., et al. Sepsis-induced coagulopathy in preterm neonates with Gram-positive sepsis presents with hypercoagulation and reduced platelet activation compared with healthy preterm neonates // Res PractThrombHaemost. 2023. Vol. 7, N 2. ID 100100. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100100
83. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies // Adv Neonatal Care. 2021. Vol. 21, N 1. P. 49–60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
84. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization, 2017.
85. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol. 321, N 7. P. 654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071
86. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // Nat Rev Immunol. 2013. Vol. 13, N 12. P. 862–874. doi: 10.1038/nri3552
87. Huang D., You C., Mai X., et al. Lung ultrasound-guided fluid resuscitation in neonatal septic shock: A randomized controlled trial // Eur J Pediatr. 2024. Vol. 183, N 3. P. 1255–1263. doi: 10.1007/s00431-023-05371-9
88. Imdad A., Rehman F., Davis E., et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review // Campbell Syst Rev. 2021. Vol. 17, N 1. ID e1141. doi: 10.1002/cl2.1141
89. Jochum F., Moltu S.J., Senterre T., et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes // Clin Nutr. 2018. Vol. 37, N 6. P. 2344–2353. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948
90. Joynt C., Cheung P.Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications // Front Pediatr. 2018. Vol. 6. ID 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086
91. Kakaraskoska Boceska B., Vilken T., Xavier B.B., et al. Assessment of three antibiotic combination regimens against Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in low- and middle-income countries // Nat Commun. 2024. Vol. 15, N 1. ID 3947. doi: 10.1038/s41467-024-48296-z
92. Kasem S., Elhadidi A., Omar N., et al. Microbiological characteristics and resistance patterns in a neonatal intensive care unit: a retrospective surveillance study // Cureus. 2024. Vol. 16, N 3. ID e56027. doi: 10.7759/cureus.56027
93. Kedarnath M., Alexander E.C., Deep A. Safety and efficacy of continuous renal replacement therapy for children less than 10 kg using standard adult machines // Eur J Pediatr. 2023. Vol. 182, N 8. P. 3619–3629. doi: 10.1007/s00431-023-05007-y
94. Kirk A.H.P., Ong C., Wong J.J., et al. Nutritional intake in children with septic shock: a retrospective single-center study // J Pediatr Intensive Care. 2021. Vol. 13, N 1. P. 18–24. doi: 10.1055/s-0041-1736146
95. Korang S.K., Safi S., Nava C., et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis // Cochrane Database Syst Rev. 2021. Vol. 5, N 5. ID CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837
96. Krzyżaniak N., Pawłowska I., Bajorek B. The role of the clinical pharmacist in the NICU: a cross-sectional survey of Australian and

Polish pharmacy practice // Eur J Hosp Pharm. 2018. Vol. 25, N e1. P. e7–e16. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001432
97. Kumar K.R., Shah S.J., Fayyad R.M., et al. Association between hypoglycemia and the occurrence of early onset sepsis in premature infants // J Pediatric Infect Dis Soc. 2023. Vol. 12, N S-2. P. S28–S36. doi: 10.1093/jpids/piad067
98. Kumar P., Denson S.E., Mancuso T.J., et al. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate // Pediatrics. 2010. Vol. 125, N 3. P. 608–615. doi: 10.1542/peds.2009-2863
99. Kuzniewicz M.W., Puopolo K.M., Fischer A., et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis // JAMA Pediatr. 2017. Vol. 171, N 4. P. 365–371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678
100. Lee Y.Q., Ahmad Kamar A., Velayuthan R.D., et al. Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) // Pediatr Neonatol. 2021. Vol. 62, N 2. P. 129–137. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.10.002
101. Li G., Bielicki J.A., Ahmed A.S.M.N.U., et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network // Arch Dis Child. 2020. Vol. 105, N 1. P. 26–31. doi: 10.1136/archdischild-2019-316816
102. Liu Y., Chai Y., Rong Z., Chen Y. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis // Ann Nutr Metab. 2020. Vol. 76, N 3. P. 193–200. doi: 10.1159/000508685
103. Ma H., Xu J.W., Zhang Y.H., et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis // J Matern Fetal Neonatal Med. 2024. Vol. 37, N 1. ID 2327828. doi: 10.1080/14767058.2024.2327828
104. Manurung T.N., Wungu C.D., Utomo M.T. The role of breast milk on reducing the risk of neonatal sepsis in preterm and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis // Pharmacogn J. 2022. Vol. 14, N 6s. P. 1067–1074. doi:10.5530/pj.2022.14.211
105. Marks L., de Waal K., Ferguson J.K. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature // J Paediatr Child Health. 2020. Vol. 56, N 9. P. 1371–1375. doi: 10.1111/jpc.14934
106. Mathias S., Balachander B., Bosco A., et al. The effect of exchange transfusion on mortality in neonatal sepsis: a meta-analysis // Eur J Pediatr. 2022. Vol. 181, N 1. P. 369–381. doi: 10.1007/s00431-021-04194-w
107. Matsushita F.Y., Krebs V.L.J., de Carvalho W.B. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Nephrol. 2022. Vol. 37, N 5. P. 983–992. doi: 10.1007/s00467-021-05281-8
108. McGovern M., Giannoni E., Kuester H., et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis // Pediatr Res. 2020. Vol. 88, N 1. P. 14–26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x
109. Meena R., Meena K.K., Athwani V., et al. Umbilical cord blood culture in diagnosis of early onset neonatal sepsis // Indian J Pediatr. 2020. Vol. 87, N 10. P. 793–797. doi: 10.1007/s12098-020-03345-5
110. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017. Vol. 41, N 5. P. 706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
111. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., et al. Pediatric sepsis definition — a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce // Crit Care Explor. 2020. Vol. 2, N 6. ID e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123
112. Milas G.-P., Karageorgiou V., Bellos I. Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // J Matern Fetal Neonatal Med. 2022. Vol. 35, N 25. P. 5324–5336. doi: 10.1080/14767058.2021.1879039
113. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S., et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM) // Clin Infect Dis. 2024. ID ciae104. doi: 10.1093/cid/ciae104
114. Minotti C., Di Caprio A., Facchini L., et al. Antimicrobial resistance pattern and empirical antibiotic treatments in neonatal sepsis: A retrospective, single-center, 12-year study // Antibiotics (Basel). 2023. Vol. 12, N 10. ID 1488. doi: 10.3390/antibiotics12101488
115. Moliner-Calderón E., Verd S., Leiva A., et al. The role of human milk feeds on inotrope use in newborn infants with sepsis // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. ID 1172799. doi: 10.3389/fped.2023.1172799
116. Moltu S.J., Bronsky J., Embleton N., et al. Nutritional management of the critically ill neonate // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021. Vol. 73, N 2. P. 274–289. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076
117. Moss C.R. Fluid and electrolyte management in the neonate: potassium and phosphorus // Neonatal Netw. 2022. Vol. 41, N 4. P. 211–218. doi: 10.1891/NN-2021-0021
118. Moss C.R. Fluid and electrolyte management in the neonate: sodium and chloride // Neonatal Netw. 2022. Vol. 41, N 3. P. 137–144. doi: 10.1891/11-T-759
119. Mouzinho A., Rosenfeld C.R., Sánchez P.J., Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates // Pediatrics. 1994. Vol. 94, N 1. P. 76–82.
120. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow // Pediatrics. 2004. Vol. 114, N 6. P. 1591–1596. doi: 10.1542/peds.2004-1073
121. Nassir K.F., Al-Saddi Y.I., Abbas H.M., et al. Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis // Indian J Pharmacol. 2021. Vol. 53, N 5. P. 364–370. doi: 10.4103/ijp.ijp_881_20
122. Neches S.K., DeMartino C., Shay R. Pharmacologic adjuncts for neonatal tracheal intubation: The evidence behind premedication // Neoreviews. 2023. Vol. 24, N 12. ID e783–e796. doi: 10.1542/neo.24-12-e783
123. Nellis M.E., Karam O., Valentine S.L., et al. Executive summary of recommendations and expert consensus for plasma and platelet transfusion practice in critically ill children: from the transfusion and anemia expertise initiative-control/avoidance of bleeding (TAXI-CAB) // Pediatr Crit Care Med. 2022. Vol. 23, N 1. P. 34–51. doi: 10.1097/PCC.0000000000002851
124. Newman T.B., Puopolo K.M., Wi S., et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis // Pediatrics. 2010. Vol. 126, N 5. P. 903–909. doi: 10.1542/peds.2010-0935
125. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE // Crit Care. 2016. Vol. 20, N 1. ID 160. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3
126. Ni B., Qin M., Zhao J., Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101, N 48. ID e31796. doi: 10.1097/MD.0000000000031796
127. NICE. Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024.

128. Nishizaki N., Hara T., Obinata K., et al. Clinical effects and outcomes after polymyxin b-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates // Pediatr Crit Care Med. 2020. Vol. 21, N 2. P. 156–163. doi: 10.1097/PCC.0000000000002132
129. Nishizaki N., Shima T., Watanabe A., et al. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin b-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock // Tohoku J Exp Med. 2021. Vol. 253, N 4. P. 275–281. doi: 10.1620/tjem.253.275
130. O'Reilly H.D., Menon K. Sepsis in paediatrics // BJA Educ. 2021. Vol. 21, N 2. P. 51–58. doi: 10.1016/j.bjae.2020.09.004
131. Ortiz-Reyes L., Patel J.J., Jiang X., et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial // Crit Care. 2022. Vol. 26, N 1. ID 192. doi: 10.1186/s13054-022-04067-0
132. Ozawa Y., Miyake F., Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review // Pediatr Pulmonol. 2022. Vol. 57, N 11. P. 2603–2613. doi: 10.1002/ppul.26108
133. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of tigecycline in children // Ann Clin Pharmacol Toxicol. 2021. Vol. 2, N 2. P. 33–38.
134. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of caspofungin in infants and children // J Clin Pharmacol Ther. 2020. Vol. 1, N 1. P. 23–31.
135. Pan B., Sun P., Pei R., et al. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // J Transl Med. 2023. Vol. 21, N 1. ID 765. doi: 10.1186/s12967-023-04592-8
136. Pana Z.D., Roilides E., Warris A., et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children // J Pediatric Infect Dis Soc. 2017. Vol. 6, N S1. P. S3–S11. doi: 10.1093/jpids/pix046
137. Parvathi K.S.L., Soma S.K., Thanda P. Incidence of glucose level abnormalities in neonatal sepsis and its association with mortality// Int J Contemp Pediatr. 2020. Vol. 7, N 12. P. 2280–2284. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20205005
138. Patel J.J., Lopez-Delgado J.C., Stoppe C., McClave S.A. Enteral nutrition in septic shock: a call for a paradigm shift // Curr Opin Crit Care. 2024. Vol. 30, N 2. P. 165–171. doi: 10.1097/MCC.0000000000001134
139. Peruzzi L., Bonaudo R., Amore A., et al. Neonatal sepsis with multi-organ failure and treated with a new dialysis device specifically designed for newborns // Case Rep Nephrol Urol. 2014. Vol. 4, N 2. P. 113–119. doi: 10.1159/000363691
140. Poggi C., Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: A systematic review // antibiotics (Basel). 2023. Vol. 12, N 6. ID 956. doi: 10.3390/antibiotics12060956
141. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // JAMA Pediatr. 2022. Vol. 176, N 8. P. 750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
142. Pugnaloni F., De Rose D.U., Kipfmueller F., et al. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review // Pediatr Res. 2024. Vol. 95, N 6. P. 1422–1431. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2
143. Que C., Chen H., Qiu H., Zhong H. Analysis of differences in neonatal sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* // Clin Lab. 2024. Vol. 70, N 7. ID 231233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231233
144. Rallis D., Giapros V., Serbis A., et al. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis // Antibiotics (Basel). 2023. Vol. 12, N 3. ID 508. doi: 10.3390/antibiotics12030508
145. Rees C.A., Lim J., Westbrook A.L., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries // BMJ Paediatr Open. 2023. Vol. 7, N 1. ID e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627
146. Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial // Shock. 2023. Vol. 60, N 1. P. 155. doi: 10.1097/SHK.0000000000002194
147. Ribeiro H.S., Assunção A., Vieira R.J., et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies — a systematic review and meta-analysis // Eur J Pediatr. 2023. Vol. 182, N 8. P. 3433–3443. doi: 10.1007/s00431-023-05031-y
148. Roseff S.D., Luban N.L., Manno C.S. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion // Transfusion. 2002. Vol. 42, N 11. P. 1398–413. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00208.x
149. Russell M.J., Kanthimathinathan H.K. Is there an optimum duration of fluid bolus in pediatric septic shock? A critical appraisal of fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial» by Sankar et al. (Pediatr Crit Care Med 2017; 18: e435-e445) // Pediatr Crit Care Med. 2018. Vol. 19, N 4. P. 369–371. doi: 10.1097/PCC.0000000000001459
150. Russell N.J., Stöhr W., Plakkal N., et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS) // PLoS Med. 2023. Vol. 20, N 6. ID e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
151. Sáez-Llorens X., Macias M., Maiya P., et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age // Antimicrob Agents Chemother. 2009. Vol. 53, N 3. P. 869–875. doi: 10.1128/AAC.00868-08
152. Sakai A.M., Iensue T.N.A.N., Pereira K.O., et al. Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context // J Infect Dev Ctries. 2020. Vol. 14, N 7. P. 765–771. doi: 10.3855/jidc.12091
153. Sands K., Spiller O.B., Thomson K., et al. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities // Infect Drug Resist. 2022. Vol. 15. P. 933–946. doi: 10.2147/IDR.S294156
154. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens // Biomed Res Int. 2016. Vol. 2016. ID 2475067. doi: 10.1155/2016/2475067
155. Schelonka R.L., Chai M.K., Yoder B.A., et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens // J Pediatr. 1996. Vol. 129, N 2. P. 275–278. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70254-8
156. Schlapbach L.J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis // JAMA Pediatr. 2018. Vol. 172, N 4. P. 312–314. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
157. Schmatz M., Srinivasan L., Grundmeier R.W., et al. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes // J Pediatr. 2020. Vol. 217. P. 59–65.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023
158. Schulman J., Dimand R.J., Lee H.C., et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use // Pediatrics. 2015. Vol. 135, N 5. P. 826–833. doi: 10.1542/peds.2014-3409
159. Segar J.L., Jetton J.G. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong // Curr Opin Pediatr. 2024. Vol. 36, N 2. P. 198–203. doi: 10.1097/MOP.0000000000001308

160. Segar J.L. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review // J Neonatal Perinatal Med. 2020. Vol. 13, N 1. P. 11–19. doi: 10.3233/NPM-190309
161. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N 8. P. 762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
162. Seyoum K., Sahiledengle B., Kene C., et al. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in Ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis // Heliyon. 2023. Vol. 9, N 9. ID e20336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
163. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N 8. P. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289
164. Schulzke S.M., Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants-a neonatal intensive care unit perspective // Paediatr Anaesth. 2022. Vol. 32, N 2. P. 363–371. doi: 10.1111/pan.14369
165. Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // Lancet. 2004. Vol. 364, N 9433. P. 545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
166. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
167. Steadman E., Raisch D.W., Bennett C.L., et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium // Antimicrob Agents Chemother. 2010. Vol. 54, N 4. P. 1534–1540. doi: 10.1128/AAC.01111-09
168. Sturrock S., Sadoo S., Nanyunja C., Le Doare K. Improving the treatment of neonatal sepsis in resource-limited settings: gaps and recommendations // Res Rep Trop Med. 2023. Vol. 14. P. 121–134. doi: 10.2147/RRTM.S410785
169. Sudo Y., Seki-Nagasawa J., Kajikawa D., et al. Effect of fentanyl for preterm infants on mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis // Neonatology. 2023. Vol. 120, N 3. P. 287–294. doi: 10.1159/000529440
170. Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach // Pediatr Res. 2021. Vol. 90, N 5. P. 930–933. doi: 10.1038/s41390-021-01720-2
171. Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update // Neonatology. 2023. Vol. 120, N 1. P. 3–23. doi: 10.1159/000528914
172. Tan B., Wong J.J., Sultana R., et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // JAMA Pediatr. 2019. Vol. 173, N 4. P. 401. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0488
173. Ting J.Y., Autmizguine J., Dunn M.S., et al. Practice summary of antimicrobial therapy for commonly encountered conditions in the neonatal intensive care unit: a Canadian perspective // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. ID 894005. doi: 10.3389/fped.2022.894005
174. Tokumasu H., Watabe S., Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis // Pediatr Int. 2016. Vol. 58, N 3. P. 237–240. doi: 10.1111/ped.12776
175. Tolia V.N., Bahr T.M., Bennett M.M., et al. The association of hydrocortisone dosage on mortality in infants born extremely premature // J Pediatr. 2019. Vol. 207. P. 143–147.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.023
176. Tume L.N., Arch B., Woolfall K., et al. Gastric residual volume measurement in U.K. PICUs: A survey of practice // Pediatr Crit Care Med. 2019. Vol. 20, N 8. P. 707–713. doi: 10.1097/PCC.0000000000001944
177. Valentine S.L., Cholette J.M., Goobie S.M. Transfusion strategies for hemostatic blood products in critically ill children: a narrative review and update on expert consensus guidelines // Anesth Analg. 2022. Vol. 135, N 3. P. 545–557. doi: 10.1213/ANE.0000000000006149
178. van Leeuwen L.M., Fourie E., van den Brink G., et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // Clin Microbiol Infect. 2024. Vol. 30, N 7. P. 850–857. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005
179. Walsh B.K. Inhaled pulmonary vasodilators in the neonatal and pediatric ICU // Respir Care. 2020. Vol. 65, N 10. P. 1611–1623. doi: 10.4187/respcare.08265
180. Wang J., Wang Z., Zhang M., et al. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, N 32. ID e21649. doi: 10.1097/MD.0000000000021649
181. Wang Y.-S., Shen W., Yang Q., et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study // BMC Pediatr. 2023. Vol. 23, N 1. ID 250. doi: 10.1186/s12887-023-04068-0
182. Weinberg G., D' Angio C. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. В кн.: Infectious disease of the fetus and newborn infant. 8th edit. / Wilson C., Nizet V., Maldonado Y., et al. editors. 2015. P. 1132–1146.
183. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // Am J Respir Crit Care Med. 2016. Vol. 193, N 2. P. 223–224. doi: 10.1164/rccm.1932erratum
184. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // Pediatr Crit Care Med. 2020. Vol. 21, N 2. P. 186–195. doi: 10.1097/PCC.0000000000002197
185. Wen L., Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies // Ital J Pediatr. 2020. Vol. 46, N 1. ID 6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x
186. Wen S.C.H., Ezure Y., Rolley L., et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2021. Vol. 18, N 9. ID e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787
187. Wiechers C., Bernhard W., Goelz R., et al. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, N 14. ID 7544. doi: 10.3390/ijerph18147544
188. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis // Virulence. 2014. Vol. 5, N 1. P. 36–44. doi: 10.4161/viru.25436
189. Woodford E.C., Dhudasia M.B., Puopolo K.M., et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges // Pediatr Res. 2021. Vol. 90, N 5. P. 1086–1092. doi: 10.1038/s41390-021-01484-9
190. Workneh Bitew Z., Worku T., Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // Food Sci Nutr. 2020. Vol. 9, N 1. P. 375–388. doi: 10.1002/fsn3.2003

191. Wynn J.L., Kelly M.S., Benjamin D.K., et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis // Am J Perinatol. 2017. Vol. 34, N 7. P. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130
192. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // Pediatr Res. 2020. Vol. 88, N 1. P. 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2
193. Wynn J.L., Polin R.A. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition // Pediatr Res. 2018. Vol. 83, N 1–1. P. 13–15. doi: 10.1038/pr.2017.224
194. Xin Y., Shao Y., Mu W., et al. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2022. Vol. 12, N 12. ID e060391. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060391
195. Xu J., Fang L., Chen J., et al. Real-life effects, complications, and outcomes in 39 critically ill neonates receiving continuous kidney replacement therapy // Pediatr Nephrol. 2023. Vol. 38, N 9. P. 3145–3152. doi: 10.1007/s00467-023-05944-8
196. Xu J., Sun Y., Zhang W., et al. The efficacy and safety of continuous blood purification in neonates with septic shock and acute kidney injury: a two-center retrospective study // Eur J Pediatr. 2024. Vol. 183, N 2. P. 689–696. doi: 10.1007/s00431-023-05336-y
197. Yalçın N., Kaşıkcı M., Çelik H.T., et al. Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial // Front Pharmacol. 2023. Vol. 14. ID 1242779. doi: 10.3389/fphar.2023.1242779
198. Yang L.-F., Ding J.-C., Zhu L.-P., et al. Continuous renal replacement therapy rescued life-threatening capillary leak syndrome in an extremely-low-birth-weight premature: a case report // Ital J Pediatr. 2021. Vol. 47, N 1. ID 116. doi: 10.1186/s13052-021-01067-8
199. Yilmaz A., Kaya N., Gonen I., et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring // Sci Rep. 2023. Vol. 13, N 1. ID 14837. doi: 10.1038/s41598-023-41776-0
200. Zelellw D.A., Dessie G., Worku Mengesha E., et al. A systemic review and meta-analysis of the leading pathogens causing neonatal sepsis in developing countries // Biomed Res Int. 2021. Vol. 2021. ID 6626983. doi: 10.1155/2021/6626983

REFERENCES

1. Aleksandrovich YS, Ivanov DO, Pavlovskaya EY, Pshenisnov KV. Predictors of early-onset neonatal infections (review). *Pediatrician (Saint Petersburg)*. 2023;14(6):79–87. EDN: WVGDYB doi: 10.17816/PED626896
2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. *Neonatal sepsis*. Saint Petersburg: SPSMU; 2018. 176 p. (In Russ.)
3. Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(2):84–114. EDN: VJUOGQ doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
4. Homella TL, Eyal FG, Cunningham MD. *Neonatology*. Moscow: Laboratory of knowledge, 2015. 1572 p. (In Russ.)
5. Dekhnich AV, Kuzmenkov AYu, Popov DA, et al. Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2023;20(2):96–107. EDN: ZWEZUV doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107
6. Giburt EB. *Pediatric transfusiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 344 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Aleksandrova EM, Arutyunyan TG. *Manual of perinatology. In 2 vol. 2nd edit*. Ivanov DO, editor. Saint Petersburg: InformNavigator; 2019. 2528 p. (In Russ.)
8. Kryuchko DS, Karpova AL, Prutkin ME, et al. *Diagnosis and treatment of shock in newborn children. Clinical recommendations*. Moscow: Russian Society of Neonatologists; 2019. (In Russ.)
9. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):241–292. EDN: UDVCKO doi: 10.17816/psaic969
10. Makulova AI, Toporkova AO, Kholodnova NV, et al. Hemoperfusion in a newborn with early neonatal sepsis (clinical case). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(4):72–77. doi: 10.33029/2308-2402-2024-12-1-72-77
11. Mironov PI, Aleksandrovich YuS, Idrisova RG, et al. Determination of indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants in the early neonatal period. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(2):39–45. EDN: EVITJK doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45
12. Shabalov NP, editor. *Neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 752 p. (In Russ.)
13. Volodin NN, Degtyarev DN, Kryuchko DS, editors. *Neonatology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
14. Volodin NN, Degtyarev DN, editors. *Neonatology: a national guideline: in 2 vols. Vol. 2. 2nd ed., revis. suppl*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.)
15. Nikitina IV, Gerasimova AV, Ivanova LA, et al. Health care-associated infections in critically ill premature newborns: epidemiology, clinical features and diagnostics in modern conditions. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):7–17. EDN: IKCMFJ doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17
16. Popov DA, Vostrikova TYu. Rapid syndromic approach to diagnosis of bacteremia — results of the first experience. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(3):304–310. EDN: FJQVUT doi: 10.36488/cmac.2023.3.304-310
17. Popov DA, Vostrikova TYu, Rogova TV, et al. Carriage of antibiotic-resistant bacteria and etiology of postoperative infectious complications in infants with congenital heart defects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(2):139–146. EDN: BNTILR doi: 10.36488/cmac.2022.2.139-146
18. Popov DA, Nadtochey EA, Vostrikova TYu, Ovseenko ST. Accelerated techniques of pathogen identification from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(4):296–307. EDN: XDYONR
19. Yakovlev SV, Zhuravleva MV, Protsenko DN, et al. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. *Consilium Medicum*. 2017;19(7–1):15–51. EDN: ZCQPID

20. Samsygina GA. *Neonatal sepsis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)
21. Strokova SO, Nikitina IV, Donnikov AE. Malassesia-associated infections in newborns: prospects of molecular genetic diagnostic methods. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2023;22(4):392–398. EDN: SSXGXW doi: 10.17116/klinderma202322041392
22. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. EDN: QDARVM doi: 10.36488/cmac.2019.2.147–159
23. Khaertynov KhS, Anokhin VA, Khaliullina SV, et al. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5): 176–182. EDN: LKMIHK doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
24. Chugunova OL, Ivanov DO, Kozlova EM, et al. Acute renal injury in newborns (clinical practice guidelines project, from April 29, 2019). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):68–81. EDN: XBMBEV
25. Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, et al. Sepsis immunology. *University therapeutic journal*. 2023;5(4):18–39. doi: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002
26. Bradley JS, Nelson JD, editors. *2024 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. 30th edit*. American Academy of Pediatrics, 2024. doi: 10.1542/9781610026970
27. Al-Matary A, Al Sulaiman M, Al-Otaiby S, et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis. *J Infect Public Health*. 2022;15(6):643–647. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.004
28. Altit G, Vigny-Pau M, Barrington K, et al. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock-do we prevent death? *Am J Perinatol*. 2018;35(2):146–151. doi: 10.1055/s-0037-1606188
29. Anugu NR, Khan S. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and c-reactive protein in neonatal sepsis: A systematic review. *Cureus*. 2021;13(11):e19485. doi: 10.7759/cureus.19485
30. Askenazi D, Ingram D, White S, et al. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with Aquadex™. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):853–860. doi: 10.1007/s00467-015-3259-3
31. Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, et al. Insight into neonatal sepsis: An overview. *Cureus*. 2023;15(9): e45530. doi: 10.7759/cureus.45530
32. Bai L, Gong P, Jia X, et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):334. doi: 10.1186/s12887-023-04094-y
33. Bakshi S, Koerner T, Knee A, et al. Effect of fluid bolus on clinical outcomes in very low birth weight infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(5):437–444. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.437
34. Bancalari A, Muñoz T, Martínez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(3):381–386. doi: 10.3233/NPM-190259
35. Banigan MA, Keim G, Traynor D, et al. Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(7):2217–2226. doi: 10.1007/s00467-024-06320-w
36. Baske K, Saini SS, Dutta S, Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2018;177(9):1335–1342. doi: 10.1007/s00431-018-3195-x
37. Battista J, De Luca D, Eleni Dit Trolli S, et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants: a French multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2827–2837. doi: 10.1007/s00467-022-05871-0
38. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):1007–1022. doi: 10.1097/AOG.0000000000000437
39. Bedetti L, Lugli L, Marrozzini L, et al. Safety and success of lumbar puncture in young infants: a prospective observational study. *Front Pediatr*. 2021;9:692652. doi: 10.3389/fped.2021.692652
40. Bedetti L, Miselli F, Minotti C, et al. Lumbar puncture and meningitis in infants with proven early- or late-onset sepsis: an Italian prospective multicenter observational study. *Microorganisms*. 2023;11(6):1546. doi: 10.3390/microorganisms11061546
41. Boscarino G, Romano R, Iotti C, et al. An overview of antibiotic therapy for early- and late-onset neonatal sepsis: current strategies and future prospects. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(3):250. doi: 10.3390/antibiotics13030250
42. Bottari G, Guzzo I, Marano M, et al. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs*. 2020;43(9):587–593. doi: 10.1177/0391398820902469
43. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171–2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218
44. Bundy LM, Rajnik M, Noor A. Neonatal meningitis. StatPearls [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/
45. Cai C, Qiu G, Hong W, et al. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):286. doi: 10.1186/s12882-020-01945-z
46. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
47. Ceschia G, Parolin M, Longo G, et al. Expanding the spectrum of extracorporeal strategies in small infants with hyperammonemia. *Blood Purif*. 2023;52(9–10):729–736. doi: 10.1159/000533486
48. Chaudhry S, Haroon F, Irfan Waheed KA, et al. Blood lactate levels and lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(3):438–441. doi: 10.55519/JAMC-03-9087
49. Chen I-T, Chen C–C, Huang H-C, Kuo K-C. Malassezia furfur emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: the experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):E3–E8. doi: 10.1097/ANC.0000000000000640
50. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0
51. Cheng E, George AA, Bansal SK, et al. Neonatal hypocalcemia: common, uncommon, and rare etiologies. *Neoreviews*. 2023;24(4): e217–e228. doi: 10.1542/neo.24-4-e217

52. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection*. 1998;26(4):236–241. doi: 10.1007/BF02962371
53. Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, et al. Acute kidney injury in neonatal intensive care unit: epidemiology, diagnosis and risk factors. *J Clin Med*. 2024;13(12):3446. doi: 10.3390/jcm13123446
54. Conti MG, Angelidou A, Diray-Arce J, et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020;87(2):399–405. doi: 10.1038/s41390-019-0647-6
55. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol*. 2024;51(1):95–111. doi: 10.1016/j.clp.2023.11.001
56. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? a review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(4):265–273. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
57. Cortina G, Daverio M, Demirkol D, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):529–541. doi: 10.1007/s00431-023-05318-0
58. Coyne R, Hughes W, Purtill H, et al. influence of an early human milk diet on the duration of parenteral nutrition and incidence of late-onset sepsis in very low birthweight (VLBW) infants: a systematic review. *Breastfeed Med*. 2024;19(6):425–434. doi: 10.1089/bfm.2023.0290
59. Crellen T, Turner P, Pol S, et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country. *eLife*. 2019;8: e50468. doi: 10.7554/eLife.50468
60. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med*. 2019;380(3):242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320
61. Daaboul D, Osman M, Kassem II, et al. Neonatal sepsis due to NDM-1 and VIM-2 co-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Morocco. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(7):1614–1618. doi: 10.1093/jac/dkae153
62. Dasgupta S, Jain SK, Aly AM. Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management. *J Pediatr Child Care*. 2016;2(1):08. doi: 10.13188/2380-0534.1000014
63. Dassios T, Williams EE, Kaltsogianni O, Greenough A. Permissive hypercapnia and oxygenation impairment in premature ventilated infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023;317:104144. doi: 10.1016/j.resp.2023.104144
64. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425
65. de Sousa JCS, de Carvalho AVD, Monte de Prada LC, et al. Nutritional factors associated with late-onset sepsis in very low birth weight newborns. *Nutrients*. 2021;14(1):196. doi: 10.3390/nu14010196
66. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of pediatric septic shock. *J PediatrIntensive Care*. 2019;8(1):3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
67. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463–475. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
68. Dierikx TH, van Kaam AHLC, de Meij TGJ, et al. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2022;92(2):362–372. doi: 10.1038/s41390-021-01792-0
69. Dinleyici EC, Frey G, Kola E, et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1239014. doi: 10.3389/fped.2023.1239014
70. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, et al. Second pediatric acute lung injury consensus conference (PALICC-2) group on behalf of the pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Executive summary of the Second International Guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(2):143–168. doi: 10.1097/PCC.0000000000003147
71. Erkol Tuncer GH, Ekim M, Okulu E, et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2021;51(1):188–194. doi: 10.3906/sag-2006-227
72. Feng Z, Wu X, Xu X, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants ⩽34 weeks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2024;14:1268795. doi: 10.3389/fphar.2023.1268795
73. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):1–6. doi: 10.1097/INF.0000000000000906
74. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr Res*. 2022;91(2): 380–391. doi: 10.1038/s41390-021-01745-7
75. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):745–752. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217
76. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, Polin RA. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(1):10–14. doi: 10.1136/archdischild-2021-323532
77. Fleiss N, Shabanova V, Murray TS, et al. The diagnostic utility of obtaining two blood cultures for the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *J Perinatol*. 2024;44(5):745–747. doi: 10.1038/s41372-024-01914-6
78. Folgori L, Ellis SJ, Bielicki JA, et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11): e1066–e1068. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30362-5
79. Franco S, Rampersad D, Mesa D, Hammerschlag MR. Treatment options for neonatal infections in the post-cefotaxime era. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(10):1253–1259. doi: 10.1080/14787210.2022.2110069
80. Freedman SB, Roosevelt GE. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(7):433–436. doi: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
81. Funke A, Berner R, Traichel B, et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics*. 2000;106(1):45–51. doi: 10.1542/peds.106.1.45
82. Gialamprinou D, Kontovazainitis CG, Pouliakis A, et al. Sepsis-induced coagulopathy in preterm neonates with Gram-positive sepsis presents with hypercoagulation and reduced platelet activation compared with healthy preterm neonates. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100100. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100100
83. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current man-

agement strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49–60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
84. WHO. *Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities*. Geneva: World Health Organization; 2017.
85. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071
86. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862–874. doi: 10.1038/nri3552
87. Huang D, You C, Mai X, et al. Lung ultrasound-guided fluid resuscitation in neonatal septic shock: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1255–1263. doi: 10.1007/s00431-023-05371-9
88. Imdad A, Rehman F, Davis E, et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review. *Campbell Syst Rev*. 2021;17(1): e1141. doi: 10.1002/cl2.1141
89. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2344–2353. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948
90. Joynt C, Cheung PY. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front Pediatr*. 2018;6:86. doi: 10.3389/fped.2018.00086
91. Kakaraskoska Boceska B, Vilken T, Xavier BB, et al. Assessment of three antibiotic combination regimens against Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *Nat Commun*. 2024;15(1):3947. doi: 10.1038/s41467-024-48296-z
92. Kasem S, Elhadidi A, Omar N, et al. Microbiological characteristics and resistance patterns in a neonatal intensive care unit: a retrospective surveillance study. *Cureus*. 2024;16(3):e56027. doi: 10.7759/cureus.56027
93. Kedarnath M, Alexander EC, Deep A. Safety and efficacy of continuous renal replacement therapy for children less than 10 kg using standard adult machines. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8):3619–3629. doi: 10.1007/s00431-023-05007-y
94. Kirk AHP, Ong C, Wong JJ, et al. Nutritional intake in children with septic shock: a retrospective single-center study. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;13(1):18–24. doi: 10.1055/s-0041-1736146
95. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5): CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837
96. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. The role of the clinical pharmacist in the NICU: a cross-sectional survey of Australian and Polish pharmacy practice. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(e1):e7–e16. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001432
97. Kumar KR, Shah SJ, Fayyad RM, et al. Association between hypoglycemia and the occurrence of early onset sepsis in premature infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(S-2):S28–S36. doi: 10.1093/jpids/piad067
98. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, et al. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125(3):608–615. doi: 10.1542/peds.2009-2863
99. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365–371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678
100. Lee YQ, Ahmad Kamar A, Velayuthan RD, et al. Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr Neonatol*. 2021;62(2):129–137. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.10.002
101. Li G, Bielicki JA, Ahmed ASMNU, et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network. *Arch Dis Child*. 2020;105(1):26–31. doi: 10.1136/archdischild-2019-316816
102. Liu Y, Chai Y, Rong Z, Chen Y. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):193–200. doi: 10.1159/000508685
103. Ma H, Xu JW, Zhang YH, et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2327828. doi: 10.1080/14767058.2024.2327828
104. Manurung TN, Wungu CD, Utomo MT. The role of breast milk on reducing the risk of neonatal sepsis in preterm and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogn J*. 2022;14(6s):1067–1074. doi:10.5530/pj.2022.14.211
105. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(9):1371–1375. doi: 10.1111/jpc.14934
106. Mathias S, Balachander B, Bosco A, et al. The effect of exchange transfusion on mortality in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):369–381. doi: 10.1007/s00431-021-04194-w
107. Matsushita FY, Krebs VLJ, de Carvalho WB. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(5):983–992. doi: 10.1007/s00467-021-05281-8
108. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020;88(1):14–26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x
109. Meena R, Meena KK, Athwani V, et al. Umbilical cord blood culture in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2020;87(10):793–797. doi: 10.1007/s12098-020-03345-5
110. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
111. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Pediatric sepsis definition — a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123
112. Milas G-P, Karageorgiou V, Bellos I. Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5324–5336. doi: 10.1080/14767058.2021.1879039
113. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2024; ciae104. doi: 10.1093/cid/ciae104
114. Minotti C, Di Caprio A, Facchini L, et al. Antimicrobial resistance pattern and empirical antibiotic treatments in neonatal sepsis:

A retrospective, single-center, 12-year study. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1488. doi: 10.3390/antibiotics12101488
115. Moliner-Calderón E, Verd S, Leiva A, et al. The role of human milk feeds on inotrope use in newborn infants with sepsis. *Front Pediatr*. 2023;11:1172799. doi: 10.3389/fped.2023.1172799
116. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. Nutritional management of the critically ill neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(2):274–289. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076
117. Moss CR. Fluid and electrolyte management in the neonate: potassium and phosphorus. *Neonatal Netw*. 2022;41(4):211–218. doi: 10.1891/NN-2021-0021
118. Moss CR. Fluid and electrolyte management in the neonate: sodium and chloride. *Neonatal Netw*. 2022;41(3):137–144. doi: 10.1891/11-T-759
119. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994;94(1):76–82.
120. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 2004;114(6):1591–1596. doi: 10.1542/peds.2004-1073
121. Nassir KF, Al-Saddi YI, Abbas HM, et al. Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(5):364–370. doi: 10.4103/ijp.ijp_881_20
122. Neches SK, DeMartino C, Shay R. Pharmacologic adjuncts for neonatal tracheal intubation: The evidence behind premedication. *Neoreviews*. 2023;24(12):e783–e796. doi: 10.1542/neo.24-12-e783
123. Nellis ME, Karam O, Valentine SL, et al. Executive summary of recommendations and expert consensus for plasma and platelet transfusion practice in critically ill children: from the transfusion and anemia expertise initiative-control/avoidance of bleeding (TAXI-CAB). *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(1):34–51. doi: 10.1097/PCC.0000000000002851
124. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903–909. doi: 10.1542/peds.2010-0935
125. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care*. 2016;20(1):160. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3
126. Ni B, Qin M, Zhao J, Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48): e31796. doi: 10.1097/MD.0000000000031796
127. NICE. *Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024.
128. Nishizaki N, Hara T, Obinata K, et al. Clinical effects and outcomes after polymyxin b-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):156–163. doi: 10.1097/PCC.0000000000002132
129. Nishizaki N, Shima T, Watanabe A, et al. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin b-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock. *Tohoku J Exp Med*. 2021;253(4):275–281. doi: 10.1620/tjem.253.275
130. O'Reilly HD, Menon K. Sepsis in paediatrics. *BJA Educ*. 2021;21(2):51–58. doi: 10.1016/j.bjae.2020.09.004
131. Ortiz-Reyes L, Patel JJ, Jiang X, et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial. *Crit Care*. 2022;26(1):192. doi: 10.1186/s13054-022-04067-0
132. Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(11):2603–2613. doi: 10.1002/ppul.26108
133. Pacifici GM. Clinical pharmacology of tigecycline in children. *Ann Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;2(2):33–38.
134. Pacifici GM. clinical pharmacology of caspofungin in infants and children. *J Clin Pharmacol Ther*. 2020;1(1):23–31.
135. Pan B, Sun P, Pei R, et al. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):765. doi: 10.1186/s12967-023-04592-8
136. Pana ZD, Roilides E, Warris A, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(S1): S3–S11. doi: 10.1093/jpids/pix046
137. Parvathi KSL, Soma SK, Thanda P. Incidence of glucose level abnormalities in neonatal sepsis and its association with mortality. *Int J Contemp Pediatr*. 2020;7(12):2280–2284. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20205005
138. Patel JJ, Lopez-Delgado JC, Stoppe C, McClave SA. Enteral nutrition in septic shock: a call for a paradigm shift. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(2):165–171. doi: 10.1097/MCC.0000000000001134
139. Peruzzi L, Bonaudo R, Amore A, et al. Neonatal sepsis with multi-organ failure and treated with a new dialysis device specifically designed for newborns. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014;4(2):113–119. doi: 10.1159/000363691
140. Poggi C, Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: A systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):956. doi: 10.3390/antibiotics12060956
141. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
142. Pugnaloni F, De Rose DU, Kipfmueller F, et al. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review. *Pediatr Res*. 2024;95(6):1422–1431. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2
143. Que C, Chen H, Qiu H, Zhong H. Analysis of differences in neonatal sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*. *Clin Lab*. 2024;70(7):231233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231233
144. Rallis D, Giapros V, Serbis A, et al. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):508. doi: 10.3390/antibiotics12030508
145. Rees CA, Lim J, Westbrook AL, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627
146. Rey S, Kulabukhov VM, Popov A, et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023;60(1):155. doi: 10.1097/SHK.0000000000002194
147. Ribeiro HS, Assunção A, Vieira RJ, et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8):3433–3443. doi: 10.1007/s00431-023-05031-y

148. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42(11):1398–413. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00208.x
149. Russell MJ, Kanthimathinathan HK. Is there an optimum duration of fluid bolus in pediatric septic shock? A critical appraisal of "fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial" by Sankar et al. (Pediatr Crit Care Med 2017;18:e435-e445). *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(4):369–371. doi: 10.1097/PCC.0000000000001459
150. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*. 2023;20(6):e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
151. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):869–875. doi: 10.1128/AAC.00868–08
152. Sakai AM, Iensue TNAN, Pereira KO, et al. Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(7):765–771. doi: 10.3855/jidc.12091
153. Sands K, Spiller OB, Thomson K, et al. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities. *Infect Drug Resist*. 2022;15:933–946. doi: 10.2147/IDR.S294156
154. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067
155. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129(2):275–278. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70254-8
156. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312–314. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
157. Schmatz M, Srinivasan L, Grundmeier RW, et al. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes. *J Pediatr*. 2020;217:59–65.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023
158. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826–833. doi: 10.1542/peds.2014-3409
159. Segar JL, Jetton JG. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):198–203. doi: 10.1097/MOP.0000000000001308
160. Segar JL. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(1):11–19. doi: 10.3233/NPM-190309
161. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
162. Seyoum K, Sahiledengle B, Kene C, et al. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in Ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(9):e20336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
163. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289
164. Schulzke SM, Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants-a neonatal intensive care unit perspective. *Paediatr Anaesth*. 2022;32(2):363–371. doi: 10.1111/pan.14369
165. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004;364(9433):545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
166. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
167. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1534–1540. doi: 10.1128/AAC.01111-09
168. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the treatment of neonatal sepsis in resource-limited settings: gaps and recommendations. *Res Rep Trop Med*. 2023;14:121–134. doi: 10.2147/RRTM.S410785
169. Sudo Y, Seki-Nagasawa J, Kajikawa D, et al. Effect of fentanyl for preterm infants on mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2023;120(3):287–294. doi: 10.1159/000529440
170. Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach. *Pediatr Res*. 2021;90(5):930–933. doi: 10.1038/s41390-021-01720-2
171. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23. doi: 10.1159/000528914
172. Tan B, Wong JJ, Sultana R, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):401. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0488
173. Ting JY, Autmizguine J, Dunn MS, et al. Practice summary of antimicrobial therapy for commonly encountered conditions in the neonatal intensive care unit: a Canadian perspective. *Front Pediatr*. 2022;10:894005. doi: 10.3389/fped.2022.894005
174. Tokumasu H, Watabe S, Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis. *Pediatr Int*. 2016;58(3):237–240. doi: 10.1111/ped.12776
175. Tolia VN, Bahr TM, Bennett MM, et al. The association of hydrocortisone dosage on mortality in infants born extremely premature. *J Pediatr*. 2019;207:143–147.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.023
176. Tume LN, Arch B, Woolfall K, et al. Gastric residual volume measurement in U.K. PICUs: A survey of practice. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):707–713. doi: 10.1097/PCC.0000000000001944
177. Valentine SL, Cholette JM, Goobie SM. Transfusion strategies for hemostatic blood products in critically ill children: a narrative review and update on expert consensus guidelines. *Anesth Analg*. 2022;135(3):545–557. doi: 10.1213/ANE.0000000000006149
178. van Leeuwen LM, Fourie E, van den Brink G, et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(7):850–857. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005
179. Walsh BK. Inhaled pulmonary vasodilators in the neonatal and pediatric ICU. *Respir Care*. 2020;65(10):1611–1623. doi: 10.4187/respcare.08265
180. Wang J, Wang Z, Zhang M, et al. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review

and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21649. doi: 10.1097/MD.0000000000021649

181. Wang Y-S, Shen W, Yang Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):250. doi: 10.1186/s12887-023-04068-0

182. Weinberg G, D· Angio C. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, et al. editors. *Infectious disease of the fetus and newborn infant. 8th edit*. 2015. P. 1132–1146.

183. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):223–224. doi: 10.1164/rccm.1932erratum

184. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):186–195. doi: 10.1097/PCC.0000000000002197

185. Wen L, Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x

186. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787

187. Wiechers C, Bernhard W, Goelz R, et al. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7544. doi: 10.3390/ijerph18147544

188. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36–44. doi: 10.4161/viru.25436

189. Woodford EC, Dhudasia MB, Puopolo KM, et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges. *Pediatr Res*. 2021;90(5):1086–1092. doi: 10.1038/s41390-021-01484-9

190. Workneh Bitew Z, Worku T, Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2020;9(1):375–388. doi: 10.1002/fsn3.2003

191. Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK, et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130

192. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2

193. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatr Res*. 2018;83(1–1):13–15. doi: 10.1038/pr.2017.224

194. Xin Y, Shao Y, Mu W, et al. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(12):e060391. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060391

195. Xu J, Fang L, Chen J, et al. Real-life effects, complications, and outcomes in 39 critically ill neonates receiving continuous kidney replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(9):3145–3152. doi: 10.1007/s00467-023-05944-8

196. Xu J, Sun Y, Zhang W, et al. The efficacy and safety of continuous blood purification in neonates with septic shock and acute kidney injury: a two-center retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):689–696. doi: 10.1007/s00431-023-05336-y

197. Yalçın N, Kaşıkcı M, Çelik HT, et al. Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial. *Front Pharmacol*. 2023;14:1242779. doi: 10.3389/fphar.2023.1242779

198. Yang L-F, Ding J-C, Zhu L-P, et al. Continuous renal replacement therapy rescued life-threatening capillary leak syndrome in an extremely-low-birth-weight premature: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):116. doi: 10.1186/s13052-021-01067-8

199. Yilmaz A, Kaya N, Gonen I, et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring. *Sci Rep*. 2023;13(1):14837. doi: 10.1038/s41598-023-41776-0

200. Zelellw DA, Dessie G, Worku Mengesha E, et al. A systemic review and meta-analysis of the leading pathogens causing neonatal sepsis in developing countries. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6626983. doi: 10.1155/2021/6626983

ОБ АВТОРАХ

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Екатерина Николаевна Балашова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, Институт неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; доцент кафедры неонатологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

AUTHORS' INFO

Yuri S. Alexandrovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Leading Researcher of the NICU named after Professor A.G. Antonov of the Institute of Neonatology and Pediatrics National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Associate Professor of the Department of Neonatology of the Institute of Professional Education National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Ирина Владимировна Боронина, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0003-2266-3297; eLibrary SPIN: 8900-0990; e-mail: irinaboronina@bk.ru

Анна Никитична Завьялова, д-р. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Любовь Святославовна Золотарева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии Института материнства и детства, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-7662-8257; eLibrary SPIN: 4553-0869; e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Олег Константинович Кирилочев, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань, Россия; ORCID: 0000-0003-2821-7896; eLibrary SPIN 5463-3997; e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

Иван Александрович Лисица, ассистент кафедры общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Анастасия Ивановна Макулова, канд. мед. наук, руководитель центра неонатальной нефрологии и диализа, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы; доцент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9952-3159; e-mail: mak-ulova@mail.ru

Петр Иванович Миронов, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ORCID: 0000-0002-9016-9461; eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

AUTHORS' INFO

Irina V. Boronina, MD, PhD, Associate Professor, Head Dept of Anesthesiology and Resuscitation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia; ORCID: 0000-0003-2266-3297; eLibrary SPIN: 8900-0990; e-mail: irinaboronina@bk.ru

Anna N. Zavyalova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Lyubov S. Zolotareva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-7662-8257; eLibrary SPIN: 4553-0869; e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology Postgraduate Education Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Oleg K. Kirilochev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia; ORCID: 0000-0003-2821-7896; eLibrary SPIN 5463-3997; e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

Ivan A. Lisitsa, Assistant Professor, Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Anastasiya I. Makulova, MD, PhD, Head of the Center for Neonatal Nephrology and Dialysis, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky of the Moscow Department of Health; Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician M.Ya. Studenikin, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9952-3159; e-mail: mak-ulova@mail.ru

Petr I. Mironov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, of the Department of anesthesiology, Bashkortostan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0002-9016-9461; eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Регина Агзамовна Осокина, врач клинический фармаколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0009-0007-1513-2865; eLibrary SPIN: 9435-7723; e-mail: raosokina@bakulev.ru

Екатерина Юрьевна Павловская, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Дмитрий Александрович Попов, профессор РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО, заведующий Микробиологической (бактериологической) лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-1473-1982; eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: dapopov@bakulev.ru

***Константин Викторович Пшениснов,** д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Вера Алексеевна Сергеева, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; ORCID: 0000-0002-2947-2859; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Константин Владимирович Середняков, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2213-0477; eLibrary SPIN: 1726-6155; e-mail: spbny@yahoo.com

Лариса Арзумановна Федорова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Анна Владимировна Агафонова, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2611-3949; e-mail: anna060bm@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Regina A. Osokina, Clinical Pharmacologist A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0007-1513-2865; eLibrary SPIN: 9435-7723; e-mail: raosokina@bakulev.ru

Ekaterina Yu. Pavlovskaya, Assistant Professor, Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Dmitry A. Popov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with a Course of clinical Laboratory Diagnostics, head of the Microbiological (bacteriological) laboratory A.N. Bakulev, National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1473-1982; eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: dapopov@bakulev.ru

***Konstantin V. Pshenisnov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Vera A. Sergeeva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Anesthesia, Reanimation and Intensive Therapy, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0002-2947-2859; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Konstantin V. Serednyakov, MD, PhD, Assistant Professor, Departments of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2213-0477; eLibrary SPIN: 1726-6155; e-mail: spbny@yahoo.com

Larisa A. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Anna V. Agafonova, Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department Resident Doctor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2611-3949; e-mail: anna060bm@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15455-62

Энтеропластика Yang–Monti в модификации Casale при синдроме короткой кишки: предварительный геометрический анализ

А.В. Косулин, А.В. Подкаменев, Н.А. Лукина, А.К. Авдовская, Е.А. Мельникова, Р.А. Ти

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время основным направлением хирургической коррекции синдрома короткой кишки являются аутологические реконструктивные вмешательства. Представляет интерес рассмотрение в данном контексте энтеропластики по способу Yang–Monti в модификации Casale. Суть метода сводится к рассечению противобрыжеечного края сегмента тонкой кишки фигурным разрезом и повторной тубуляризации под углом к линии прикрепления брыжейки, в результате чего сегмент кишки приобретает большую длину и меньшую ширину.

Цель — определение геометрических параметров кишечного сегмента, при которых энтеропластика по способу Yang–Monti в модификации Casale может быть использована для хирургического лечения синдрома короткой кишки.

Материалы и методы. Рассмотрена математическая модель, описывающая зависимость результирующих геометрических параметров кишки при выполнении энтеропластики от исходных длины и ширины. В качестве объекта анализа использована цилиндрическая поверхность. Для определения зависимости длины и ширины сегмента кишки после выполнения энтеропластики от исходных размерных параметров была рассмотрена развертка цилиндрической поверхности, рассеченной фигурным разрезом. Результирующая ширина сегмента кишки вычислялась как половина расстояния между совмещаемыми при выполнении энтеропластики точками. Результирующая длина вычислялась как отношение площади поверхности к результирующей ширине.

Результаты. Установлено, что энтеропластика приводит к значимому увеличению длины и уменьшению ширины сегмента кишки в случае, если исходная длина превосходит исходную ширину не более, чем в 2,5 раза. Было показано, что результирующая ширина сегмента кишки после выполнения энтеропластики соответствует целевому значению 20 ± 2 мм при исходной длине 60-80 мм и исходной ширине 30–65 мм.

Выводы. Энтеропластика по способу Yang–Monti в модификации Casale может рассматриваться как вспомогательный метод интестинальной реконструкции по поводу синдрома короткой кишки при длине кишечного сегмента 60–80 мм, ширине 30–65 мм и соотношении длины к ширине не более 2,5 : 1.

Ключевые слова: аутологическая реконструктивная хирургия; синдром короткой кишки; операция Yang–Monti; математическое моделирование.

Как цитировать

Косулин А.В., Подкаменев А.В., Лукина Н.А., Авдовская А.К., Мельникова Е.А., Ти Р.А. Энтеропластика Yang–Monti в модификации Casale при синдроме короткой кишки: предварительный геометрический анализ // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 55–62. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15455-62

Рукопись получена: 14.06.2024 **Рукопись одобрена:** 19.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15455-62

Yang–Monti–Casale procedure for short bowel syndrome: preliminary geometric analysis

Artem V. Kosulin, Aleksey V. Podkamenev, Natalya A. Lukina, Alina K. Avdovskaya, Ekaterina A. Melnikova, Roman A. Ti

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently autologic reconstructive surgery in the most significant approach in surgical therapy for enteral insufficiency due to short bowel syndrome. Possible application for short bowel surgery of widespread urologic Yang–Monti–Casale technique is an issue of interest. The technique includes cutting of small bowel segment antimesenteric border with a figured incision and second tubularization at an angle to the mesenterium fixation line which results in elongation and narrowing of the bowel segment.

AIM: To determine geometric requirements of small bowel segment for Yang–Monti–Casale procedure to treat short bowel syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A mathematical model for resulting bowel segment after Yang–Monti–Casale procedure geometry dependency on original bowel length and width was observed. An object of the analysis was a cylindrical surface. Modeling assumptions were that the suface had no thickness and was unstretchable. Only surfaces with length more than width were taken into account. For establishing the dependency of bowel segment after procedure on original parameters a net of cutted with figured incise according the Yang–Monti–Casale technique cylindrical surface was considered. Bowel segment resulting width was computed as a half of the distance between the points that matched during the enteroplasty. Resulting length was computed as the ratio of the surface area and the resulting width.

RESULTS: Yang–Monti–Casale procedure provides significant bowel segment elongation and narrowing if original bowel length to width ratio is not more than 2,5:1. The target bowel width 20 ± 2 mm is achieveable if original length is 60–80 mm and original width is 30–65 mm.

CONCLUSIONS: Yang–Monti–Casale procedure may be considered as auxiliary technique for short bowel syndrome requiring bowel segment length 60–80 mm, width 30–65 mm, and length to width ratio not more than 2,5:1.

Keywords: autologic reconstructive surgery; short bowel syndrome; Yang–Monti procedure; mathematical model.

To cite this article

Kosulin AV, Podkamenev AV, Lukina NA, Avdovskaya AK, Melnikova EA, Ti RA. Yang–Monti–Casale procedure for short bowel syndrome: preliminary geometric analysis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):55–62. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15455-62

Received: 14.06.2024 **Accepted:** 19.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

После резекции значительного сегмента тонкой кишки оставшаяся кишка претерпевает ряд морфологических и функциональных изменений, получивших название кишечной адаптации [26]. С макроморфологической точки зрения кишечная адаптация заключается в увеличении длины и ширины кишки. При благоприятном течении процесса адаптации достигается полная энтеральная автономия, то есть состояние, при котором организм способен получать требуемое количество нутриентов без парентеральной поддержки [3, 10]. Тем не менее в ряде случаев (при потере более 75 % кишки [6, 19]) энтеральная автомономия не достигается либо достигается частично, в результате чего формируется синдром короткой кишки, определяемый как симптомокомплекс энтеральной недостаточности, ведущий к прогрессирующей трофологической недостаточности и системным нарушениям [2].

Характерный морфологический признак синдрома короткой кишки — увеличение диаметра ее просвета [17]. Некоторые авторы считают дилатацию элементом кишечной адаптации [14], другие рассматривают ее как патологическое явление [11]. Дилатация тонкой кишки является неблагоприятным прогностическим фактором [17], а также связана с повышенным риском синдрома повышенного бактериального роста [5] и развития септических осложнений [11]. Пациенты с расширенной короткой кишкой становятся кандидатами для аутологических реконструктивных операций [14, 21, 27], общая задача которых состоит в изменении конфигурации кишечной трубки таким образом, чтобы обеспечить увеличение времени транзита содержимого при относительном уменьшении его просветной (не контактирующей с эпителием) фазы и минимальной потере кишечной стенки [1, 7, 19].

Наибольшее распространение получили способы LILT (longitudinal intestinal lengthening and tailoring — продольное удлинение кишечника) и STEP (serial transverse enteroplasty — последовательная поперечная энтеропластика) [17], причем отмечается тенденция к вытеснению первого способа вторым [21, 27], по-видимому, в связи с технической сложностью LILT и несмотря на менее рациональное использование имеющейся кишечной стенки при STEP. Несмотря на надежность и воспроизводимость данных методик, им свойственны технические ограничения, связанные с требованиями к исходной конфигурации кишечного сегмента [16, 20], в то время как альтернативные подходы к изменению конфигурации дилатированной кишки либо представлены небольшими сериями клинических наблюдений (SILT — spiral intestinal lengthening and tailoring, спиральное продольное удлинение [13], двуствольная энтеропластика [25], дуоденопластика поперечными лоскутами [8]), либо остаются лабораторными феноменами (дистракционный энтерогенез [15, 18, 23]) или теоретическими предложениями (формирование «спирального клапана» [24]). В связи с этим представляет

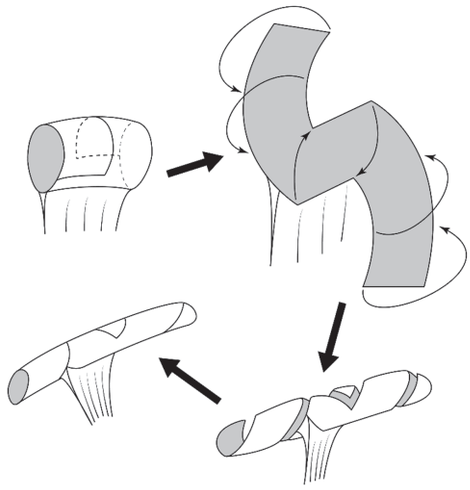


Рис. 1. Энтеропластика Yang–Monti в модификации Casale
Fig. 1. Yang-Monti-Casale procedure

интерес рассмотрение в контексте аутологической реконструктивной хирургии кишечника широко применяемой в урологии техники [9, 22, 28] — энтеропластики по способу Yang–Monti в модификации Casale [12]. Суть метода сводится к рассечению противобрыжеечного края сегмента тонкой кишки фигурным разрезом и повторной тубуляризации под углом к линии прикрепления брыжейки, в результате чего сегмент кишки приобретает большую длину и меньшую ширину (рис. 1).

Цель исследования — определение геометрических параметров кишечного сегмента, при которых энтеропластика по способу Yang–Monti в модификации Casale может быть использована для хирургического лечения синдрома короткой кишки.

Перед геометрическим анализом были поставлены следующие задачи:

1) установить зависимость длины и ширины сегмента кишки после выполнения энтеропластики от исходных размерных параметров сегмента кишки и протяженности поперечного разреза;

2) определить, при каком соотношении длины и ширины сегмента кишки эффект энтеропластики (увеличение длины и уменьшение ширины) является наибольшим;

3) выяснить, при каких значениях длины и ширины сегмента кишки энтеропластика приводит к формированию удлиненного по сравнению с исходным сегмента шириной 20 ± 2 мм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта геометрического анализа использована цилиндрическая поверхность, характеризуемая двумя параметрами: длиной (*L*) и шириной (*H*), равной половине длины окружности. В рамках математического моделирования принималось, что поверхность не имеет

толщины и является нерастяжимой. Уменьшение площади поверхности при наложении шва не учитывалось. Рассматривались только такие варианты поверхности, когда длина превосходит ширину. В качестве параметра энтеропластики учитывалась длина поперечного разреза *x*, выраженная в доле от исходной ширины сегмента кишки.

Для определения зависимости длины и ширины сегмента кишки после выполнения энтеропластики (*L′* и *H′*) от исходных размерных параметров была рассмотрена развертка цилиндрической поверхности, рассеченной посередине поперечным разрезом длиной $H \times x$ и двумя продольными разрезами от концов поперечного разреза до края цилиндрической поверхности. Результирующая ширина сегмента кишки (*H′*) вычислялась как половина расстояния между совмещаемыми при выполнении энтеропластики точками *A* и *B* (рис. 2).

Исходя из принятого допущения, что при выполнении энтеропластики площадь поверхности сегмента кишки остается неизменной, результирующая длина (*L′*) вычислялась как отношение площади поверхности ($L \times H$) к результирующей ширине.

Для выяснения, при каком соотношении длины и ширины сегмента кишки энтеропластика будет эффективной, выполнен поиск значения отношения $L:H$, при котором в результате энтеропластики длина и ширина сегмента кишки не изменятся ($H' = H$; $L' = L$), а также значения, при которых длина и ширина будут изменяться в 1,5–2,5 раза с шагом 0,5.

Чтобы определить, при каких значениях длины и ширины сегмент кишки после выполнения энтеропластики будет иметь ширину 20 ± 2 мм, рассмотрены дискретные значения *L* и *H* с шагом 5 мм. Значимыми считались такие пары *L* и *H*, при подстановке которых в формулы (1) и (2) (см. далее) результирующая ширина *H′* находилась в пределах заданного интервала при условии, что исходная длина *L* была больше исходной ширины *H*. Для значимых пар *L* и *H* вычислялась результирующая длина *L′*.

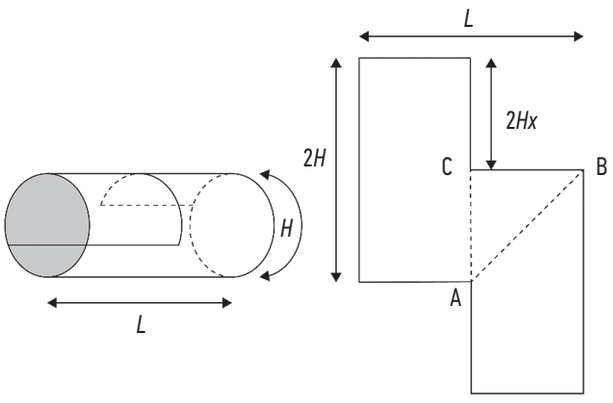


Рис. 2. Используемая в расчетах цилиндрическая поверхность и ее развертка
Fig. 2. Cylindrical surface net used in calculation

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расстояние между точками A и B на развертке рассеченной цилиндрической поверхности равно гипотенузе прямоугольного треугольника *ABC*. Катет *AC* имеет длину $2H - 2H \times x$; катет *BC* имеет длину $1/2 \times L$. Таким образом, ширина сегмента кишки после выполнения энтеропластики (*H′*), составляющая половину расстояния между точками *A* и *B*, может быть выражена через *L*, *H* и *x* по формуле:

$$H' = \sqrt{H^2(1-x)^2 + \frac{L^2}{16}}. \quad (1)$$

Результирующая длина сегмента кишки после выполнения энтеропластики (*L′*), исходя из неизменности площади цилиндрической поверхности, может быть вычислена по формуле:

$$L' = \frac{L \cdot H}{H'}. \quad (2)$$

Из формулы (1) следует, что результирующая ширина *H′* тем меньше, чем ближе относительная длина поперечного разреза *x* к 1. Учитывая, что максимальным относительным значением длины поперечного разреза, для которого имеются подтвержденные клиническим применением результаты, является 0,8 (80 % окружности) [9], при дальнейших расчетах принималось, что $x = 0{,}8$; меньшие значения *x* не рассматривались.

Из формулы (2) следует, что отношение $L':L$ равно отношению $H:H'$, то есть в результате выполнения энтеропластики увеличение длины и уменьшение ширины сегмента кишки происходит пропорционально. Соотношение $L':L = H:H'$ было обозначено как эффект энтеропластики.

При подстановке в формулу (1) значений $H' = H$, $x = 0{,}8$ и решении полученного уравнения относительно величины $L:H$, искомое соотношение длины и ширины сегмента кишки, при котором выполнение энтеропластики не приведет к изменению размерных параметров, составляет 3,92. С практической точки зрения можно исходить из того, что энтеропластика эффективна, если длина сегмента кишки превосходит ширину не более чем в 4 раза. Зависимость результирующих параметров сегмента кишки от исходной длины при константном значении ширины 4 см, приведена на рисунке 3.

Приближенные значения соотношения $L:H$ для некоторых дискретных величин эффекта энтеропластики (1,5; 2,0; 2,5), полученные путем подстановки в формулу (1) соответствующих коэффициентов, приведены в табл. 1.

Таким образом, энтеропластика обладает значимым эффектом (увеличение длины и уменьшение ширины не менее чем в 1,5 раза) в том случае, когда длина сегмента кишки превосходит ширину не более чем в 2,5 раза.

Подстановка в формулы (1), (2) дискретных значений *L* и *H* показала, что для исходной длины сегмента кишки менее 60 мм и более 80 мм, а также для исходной

ширины менее 30 мм и более 65 мм удовлетворяющих поставленным условиям величин не существует. Значения результирующей длины сегмента кишки после выполнения энтеропластики при заданной результирующей ширине 20 ± 2 мм для исходной длины 60–80 мм и исходной ширины 30–65 мм приведены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами геометрический анализ энтеропластики по методу Yang–Monti в модификации Casale применительно к синдрому короткой кишки показал, что применение метода эффективно в случае, если длина сегмента составляет 60–80 мм, а ширина — 30–65 мм.

Безусловным преимуществом «стандартных» способов аутологической реконструкции (LILT и STEP) является отсутствие ограничения на максимальную длину и ширину кишечного сегмента, включаемого в зону пластики, а также на соотношение данных параметров. Вместе с тем для выполнения LILT необходима минимальная длина 40 см [16], что не позволяет применять продольное удлинение при недостаточной общей длине тонкой кишки и реконфигурировать отключенные короткие сегменты. Энтеропластика по методу Yang–Monti в модификации Casale позволяет преодолеть данное ограничение. В случае, если длина кишечного сегмента избыточна (превышает 80 мм), последний может быть рассечен на несколько отрезков с последующим выполнением энтеропластики и формированием единой кишечной трубки, что подтверждается успешным использованием подобного подхода при пластике мочеточника [9, 22]. Условием

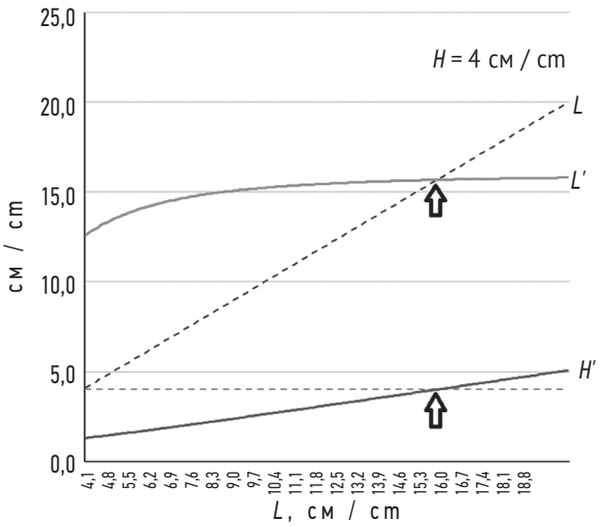


Рис. 3. Зависимость результирующих параметров сегмента кишки (*L′*, *H′*) от исходной длины (*L*) при константном значении ширины (*H* = 4 см). Энтеропластика эффективна (*L′* > *L*) при значениях *L* < 15,7 (*H* × 3,92; отмечено стрелками)
Fig. 3. Dependency of result bowel segment parameters (*L′*, *H′*) on original length (*L*) with constant width (*H* = 4 cm). Enteroplasty is effective (*L′* > *L*) if *L* < 15,7 (*H* × 3,92; arrows)

успешного применения энтеропластики STEP является дилатация кишечного сегмента не менее чем до 4 см [20]. Энтеропластика Yang–Monti может быть выполнена при меньшей ширине кишки — до 30 мм.

Таким образом, рассматриваемый способ может быть уместен в тех клинических ситуациях, когда выполнение операций LILT и STEP невозможно или нерационально, в первую очередь в случае недостаточной для применения

Таблица 1. Значения соотношения *L* : *H* для некоторых дискретных величин эффекта энтеропластики
Table 1. *L* : *H* ratio for certain discrete values of enteroplasty effect

Эффект энтеропластики / Enteroplasty effect	Точное значение *L* : *H* / Exact value *L* : *H*	Приближенное значение *L* : *H* / Average value *L* : *H*
1,5	2,54 : 1	2,5 : 1
2,0	1,83 : 1	2 : 1
2,5	1,38 : 1	1,5 : 1

Таблица 2. Значения результирующей длины сегмента кишки при заданной результирующей ширине 20 ± 2 мм для дискретных значений исходных длины и ширины
Table 2. Result bowel segment length in preassigned result width 20 ± 2 mm for discrete original length and width values

Ширина (*H*), мм / Width (*H*), mm	Длина (*L*), мм / Length (*L*), mm				
	60	65	70	75	80
30	–	–	114	114	–
35	–	–	130	131	132
40	–	144	146	147	149
45	–	157	160	162	164
50	166	170	174	176	–
55	177	182	186	190	–
60	–	193	198	–	–
65	–	–	209	–	–

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15455-62

STEP дилатации кишечного сегмента. Учитывая необходимость максимально рационального использования имеющейся кишечной стенки в ходе выполнения комплексных реконструктивных вмешательств при наличии множественных ранее наложенных кишечных стом [4], метод также может быть использован для реконфигурации коротких сегментов кишки перед их включением в формируемую непрерывную кишечную трубку.

Данных о выполнении энтеропластики Yang–Monti в модификации Casale с последующим включением зоны пластики в пищеварительный канал в экспериментальных или клинических условиях нам получить не удалось.

Несмотря на относительно узкий диапазон условий применения энтеропластики Yang–Monti в модификации Casale при синдроме короткой кишки, данная методика, в случае подтверждения ее эффективности *in vivo* экспериментальными данными, может рассматриваться как одна из вспомогательных методик при выполнении аутологических реконструктивных вмешательств.

ВЫВОД

Энтеропластика по способу Yang–Monti в модификации Casale может рассматриваться как вспомогательный метод интестинальной реконструкции по поводу синдрома короткой кишки при длине кишечного сегмента 60–80 мм, ширине 30–65 мм и соотношении длины к ширине не более 2,5 : 1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Новорожденному ребенку нужна операция: можно ли снизить риск послеоперационной смертности? // Педиатр. 2023. Т. 14, № 4. С. 85–92. EDN: GINHRL doi: 10.17816/PED14485-92

2. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Синдром короткой кишки: от представления до лечения // Вопросы детской диетологии. 2021. Т. 19, № 6. С. 75–85. EDN: ALMSZI doi: 10.20953/1727-5784-2021-6-75-85

3. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. 1008 с. EDN: QLSVXZ

4. Мокрушина О.Г., Гурская А.С., Скворцова В.А., и др. Принципы хирургического лечения детей грудного возраста, угрожаемых по развитию пострезекционного синдрома короткой кишки и формированию хронической кишечной недостаточности: анализ результатов серии клинических наблюдений // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 4. Р. 165–172. EDN: PMWMMP doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-165-172

5. Новикова В.П., Цех О.М. Синдром избыточного бактериального роста у детей // Педиатр. 2010. Т. 1, № 1. С. М54–М59. EDN: NVZVEP

6. Филиппов Д.В., Глушкова В.А. Колэктомия — операция отчаяния или необходимая опция при лечении пациентов с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника в педиатрии // Детская медицина Северо-Запада. 2021. Т. 9, № 1. С. 358–359. EDN: IQVULI

7. Хасанов Р.Р. Удлиняющие кишечник операции при синдроме короткой кишки у детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 4. С. 137–140. EDN: ZULLIT

8. Alberti D., Righetti L., Bianchi A., et al. Transverse flap duodenoplasty (TFD): a new technique in autologous bowel reconstructive surgery // Pediatr Surg Int. 2018. Vol. 34, N 5. P. 567–571. doi: 10.1007/s00383-018-4245-1

9. Bao J.S., He Q., Li Y., et al. Yang–Monti principle in bridging long ureteral defects: Cases report and a systemic review // Urol J. 2017. Vol. 14, N 4. P. 4055–4061.

10. Billiauws L., Thomas M., Le Beyec-Le Bihan J., et al. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new? // Nutr Hosp. 2018. Vol. 35, N 3. P. 731–737. doi: 10.20960/nh.1952

11. Boroni G., Parolini F., Stern M.V., et al. Autologous intestinal reconstruction surgery in short bowel syndrome: Which, when, and why // Front Nutr. 2022. Vol. 9. ID 861093. doi: 10.3389/fnut.2022.861093

12. Casale A.J. A long continent ileovesicostomy using a single piece of bowel // J Urol. 1999. Vol. 162, N 5. P. 1743–1745. doi: 10.1016/S0022-5347(05)68228-6

13. Coletta R., Aldeiri B., Morabito A. Institutional experience with spiral intestinal lengthening and tailoring // Eur J Pediatr Surg. 2019. Vol. 29, N 5. P. 412–416. doi: 10.1055/s-0038-1660850

14. Coletta R., Morabito A., Iyer K. Nontransplant surgery for intestinal failure // Gastroenterol Clin North Am. 2019. Vol. 48, N 4. P. 565–574. doi: 10.1016/j.gtc.2019.08.009

15. Dubrovsky G., Huynh N., Thomas A.L., et al. Intestinal lengthening via multiple in-continuity springs // J Pediatr Surg. 2019. Vol. 54, N 1. P. 39–43. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.036

16. Frongia G., Kessler M., Weih S., et al. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — a systematic review of the literature // J Pediatr Surg. 2013. Vol. 48, N 8. P. 1794–1805. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018

17. Hukkinen M., Kivisaari R., Merras-Salmio L., et al. Small bowel dilatation predicts prolonged parenteral nutrition and decreased survival in pediatric short bowel syndrome // Ann Surg. 2017. Vol. 266, N 2. P. 369–375. doi: 10.1097/SLA.0000000000001893
18. Huynh N., Dubrovsky G., Rouch J.D., et al. Three-dimensionally printed surface features to anchor endoluminal spring for distraction enterogenesis // PLoS One. 2018. Vol. 13, N 7. ID e0200529. doi: 10.1371/journal.pone.0200529
19. Lauro A., Coletta R., Morabito A. Restoring gut physiology in short bowel patients: from bench to clinical application of autologous intestinal reconstructive procedures // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 13, N 8. P. 785–796. doi: 10.1080/17474124.2019.1640600
20. Leung M.W.Y., Chan I.H.Y., Chao N.S.Y., et al. Serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome: Hong Kong experience // Hong Kong Med J. 2012. Vol. 18, N 1. P. 35–39.
21. Muff J.L., Sokolovski F., Walsh-Korb Z., et al. Surgical treatment of short bowel syndrome the past, the present and the future, a descriptive review of the literature // Children (Basel). 2022. Vol. 9, N 7. ID 1024. doi: 10.3390/children9071024
22. Patil N., Javali T. Application of the «Yang–Monti principle» in children with iatrogenic ureteral injuries // J Pediatr Urol. 2021. Vol. 17, N 4. P. 543.e541–543.e547. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.04.022
23. Rafeeqi T.A., Thomas A.-L., Salimi-Jazi F., et al. Internal plication for spring confinement to lengthen intestine in a porcine model // PLoS One. 2022. Vol. 17, N 9. ID e0274612. doi: 10.1371/journal.pone.0274612
24. Saeki I., Kurihara S., Kojima M., et al. A new surgical technique for short bowel syndrome // BMC Surg. 2022. Vol. 22, N 1. ID 375. doi: 10.1186/s12893-022-01823-5
25. Shun A., Thomas G., Puppi J., et al. Double barrel enteroplasty for the management of short bowel syndrome in children // Pediatr Surg Int. 2021. Vol. 37, N 1. P. 169–177. doi: 10.1007/s00383-020-04767-0
26. Tappenden K.A. Intestinal adaptation following resection // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014. Vol. 38, N 1S. P. 23S-31S. doi: 10.1177/0148607114525210
27. van Praagh J.B., Hofker H.S., Haveman J.W. Comparing bowel lengthening procedures: which, when, and why? // Curr Opin Organ Transplant. 2022. Vol. 27, N 2. P. 112–118. doi: 10.1097/MOT.0000000000000957
28. Xiong S., Zhu W., Li X., et al. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: A comprehensive review // Int J Urol. 2020. Vol. 27, N 5. P. 377–386. doi: 10.1111/iju.14222

REFERENCES

1. Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Newborn baby needs operation: is it possible to reduce the risk of postoperative mortality? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4):85–92. EDN: GINHRL doi: 10.17816/PED14485-92
2. Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI. Short bowel syndrome: from presentation to treatment. *Pediatric nutrition*. 2021;19(6):75–85. EDN: ALMSZI doi: 10.20953/1727-5784-2021-6-75-85
3. Mazurin AV, Vorontsov IM. *Propedeutics of pediatric diseases*. Saint Petersburg: Foliant; 2000. 1008 p. (In Russ.) EDN: QLSVXZ
4. Mokrushina OG, Gurskaia AS, Skvortsova VA, et al. Intestinal failure: analysis of the results of a series of clinical observations. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2022;101(4):165–172. EDN: PMWMMP doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-165-172
5. Novikova VP, Zech OM. Bacterial overgrowth syndrome in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2010;1(1):M54–M59. (In Russ.) EDN: NVZVEP
6. Filippov DV, Glushkova VA. Colectomy — an operation of despair or a necessary option in the treatment of patients with severe forms of inflammatory bowel disease in pediatrics. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):358–359. (In Russ.) EDN: IQVULI
7. Khasanov RR. Bowel lengthening surgery for short bowel syndrome in children. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017;12(4): 137–140. EDN: ZULLIT
8. Alberti D, Righetti L, Bianchi A, et al. Transverse flap duodenoplasty (TFD): a new technique in autologous bowel reconstructive surgery. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(5):567–571. doi: 10.1007/s00383-018-4245-1
9. Bao JS, He Q, Li Y, et al. Yang–Monti principle in bridging long ureteral defects: Cases report and a systemic review. *Urol J*. 2017;14(4):4055–4061.
10. Billiauws L, Thomas M, Le Beyec-Le Bihan J, et al. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new? *Nutr Hosp*. 2018;35(3):731–737. doi: 10.20960/nh.1952
11. Boroni G, Parolini F, Stern MV, et al. Autologous intestinal reconstruction surgery in short bowel syndrome: Which, when, and why. *Front Nutr*. 2022;9:861093. doi: 10.3389/fnut.2022.861093
12. Casale AJ. A long continent ileovesicostomy using a single piece of bowel. *J Urol*. 1999;162(5):1743–1745. doi: 10.1016/S0022-5347(05)68228-6
13. Coletta R, Aldeiri B, Morabito A. Institutional experience with spiral intestinal lengthening and tailoring. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(5):412–416. doi: 10.1055/s-0038-1660850
14. Coletta R, Morabito A, Iyer K. Nontransplant surgery for intestinal failure. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(4):565–574. doi: 10.1016/j.gtc.2019.08.009
15. Dubrovsky G, Huynh N, Thomas AL, et al. Intestinal lengthening via multiple in-continuity springs. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):39–43. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.036
16. Frongia G, Kessler M, Weih S, et al. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2013;48(8):1794–1805. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018
17. Hukkinen M, Kivisaari R, Merras-Salmio L, et al. Small bowel dilatation predicts prolonged parenteral nutrition and decreased survival in pediatric short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2017;266(2): 369–375. doi: 10.1097/SLA.0000000000001893
18. Huynh N, Dubrovsky G, Rouch JD, et al. Three-dimensionally printed surface features to anchor endoluminal spring for distraction enterogenesis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200529. doi: 10.1371/journal.pone.0200529
19. Lauro A, Coletta R, Morabito A. Restoring gut physiology in short bowel patients: from bench to clinical application of autologous intestinal reconstructive procedures. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):785–796. doi: 10.1080/17474124.2019.1640600
20. Leung MWY, Chan IHY, Chao NSY, et al. Serial transverse enteroplasty for short bowel syndrome: Hong Kong experience. *Hong Kong Med J*. 2012;18(1):35–39.
21. Muff JL, Sokolovski F, Walsh-Korb Z, et al. Surgical treatment of short bowel syndrome the past, the present and the future, a descriptive review of the literature. *Children (Basel)*. 2022;9(7):1024. doi: 10.3390/children9071024

22. Patil N, Javali T. Application of the "Yang–Monti principle" in children with iatrogenic ureteral injuries. *J Pediatr Urol*. 2021;17(4):543.e541–543.e547. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.04.022
23. Rafeeqi TA, Thomas A-L, Salimi-Jazi F, et al. Internal plication for spring confinement to lengthen intestine in a porcine model. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274612. doi: 10.1371/journal.pone.0274612
24. Saeki I, Kurihara S, Kojima M, et al. A new surgical technique for short bowel syndrome. *BMC Surg*. 2022;22(1):375. doi: 10.1186/s12893-022-01823-5
25. Shun A, Thomas G, Puppi J, et al. Double barrel enteroplasty for the management of short bowel syndrome in children. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(1):169–177. doi: 10.1007/s00383-020-04767-0
26. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1S):23S-31S. doi: 10.1177/0148607114525210
27. van Praagh JB, Hofker HS, Haveman JW. Comparing bowel lengthening procedures: which, when, and why? *Curr Opin Organ Transplant*. 2022;27(2):112–118. doi: 10.1097/MOT.0000000000000957
28. Xiong S, Zhu W, Li X, et al. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: A comprehensive review. *Int J Urol*. 2020;27(5):377–386. doi: 10.1111/iju.14222

ОБ АВТОРАХ

***Артем Владимирович Косулин,** канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-9505-222X; eLibrary SPIN: 7609-0708; e-mail: hackenlad@mail.ru

Алексей Владимирович Подкаменев, д-р мед. наук, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста им. Г.А. Баирова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6006-9112; eLibrary SPIN: 7052-0205; e-mail: podkamenev@hotmail.com

Наталья Александровна Лукина, старший лаборант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8695-1645; eLibrary SPIN: 3418-9927; e-mail: lukinanatalyaa@yandex.ru

Алина Константиновна Авдовская, врач — детский хирург, хирургическое отделение № 3, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0009-0004-0433-6967; eLibrary SPIN: 7197-8855; e-mail: avdovskaya.alina@gmail.com

Екатерина Андреевна Мельникова, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-2443-0344; eLibrary SPIN: 5508-2109; e-mail: kea13doc@gmail.com

Роман Андриянович Ти, врач — детский хирург, операционное отделение, перинатальный центр клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4116-424X; eLibrary SPIN: 6037-3751; e-mail: sprut009@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Artem V. Kosulin,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after F.I. Valker, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-9505-222X; eLibrary SPIN: 7609-0708; e-mail: hackenlad@mail.ru

Aleksey V. Podkamenev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Surgical Diseases of Childhood named after G.A. Bairov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6006-9112; eLibrary SPIN: 7052-0205; e-mail: podkamenev@hotmail.com

Natalya A. Lukina, Senior Laboratory Assistant, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after F.I. Valker, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8695-1645; eLibrary SPIN: 3418-9927; e-mail: lukinanatalyaa@yandex.ru

Alina K. Avdovskaya, Pediatric Surgeon, Surgical Department No 3, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-0433-6967; eLibrary SPIN: 7197-8855; e-mail: avdovskaya.alina@gmail.com

Ekaterina A. Melnikova, Assistant Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after F.I. Valker, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-2443-0344; eLibrary SPIN: 5508-2109; e-mail: kea13doc@gmail.com

Roman A. Ti, Pediatric Surgeon, Operating Department, Perinatal center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4116-424X; eLibrary SPIN: 6037-3751; e-mail: sprut009@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

Отек головного мозга и когнитивная дисфункция: патофизиологические взаимосвязи при диабетическом кетоацидозе в детском возрасте

Ю.В. Быков [1, 2]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия;
[2] Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, Ставрополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Диабетический кетоацидоз — одно из частых острых осложнений сахарного диабета в детском возрасте, который может приводить к отеку головного мозга. У некоторой части детей отмечаются когнитивные нарушения после перенесенного диабетического кетоацидоза, которые можно связать с субклиническим и клиническим отеком головного мозга. Проведенный анализ современной научной литературы показал, что патофизиологические механизмы развития когнитивной дисфункции на фоне отека головного мозга в рамках диабетического кетоацидоза у детей не достаточно изучены. Среди основных патогенетических гипотез могут рассматриваться: гипоксия, церебральная гипоперфузия и реперфузия, высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления, острая гипергликемия и оксидативный стресс. Гипоксия вызывает гипоксически-ишемическое повреждением головного мозга, в том числе в областях, ответственных за формирование памяти. Церебральная гипоперфузия и реперфузия провоцируют митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, которые усугубляют когнитивные нарушения на фоне отека головного мозга. Высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления нарушают работу гематоэнцефалического барьера и вызывают спазм церебральных сосудов. Острая гипогликемия провоцирует индукцию церебрального ацидоза, накопление лактата и глутамата, что усиливает когнитивную дисфункцию. Оксидативный стресс вызывает повреждение нейронов, усиливая проявления отека головного мозга. Представленные патофизиологические механизмы могут вызывать когнитивную дисфункцию при отеке головного мозга в качестве самостоятельных триггеров, либо иметь синергический эффект. Необходимы дальнейшие исследования в области изучения патофизиологической взаимосвязи между когнитивной дисфункцией и отеком головного мозга у детей после перенесенного диабетического кетоацидоза.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз; отек головного мозга; когнитивная дисфункция; дети.

Как цитировать

Быков Ю.В. Отек головного мозга и когнитивная дисфункция: патофизиологические взаимосвязи при диабетическом кетоацидозе в детском возрасте // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 63–71. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

Рукопись получена: 24.06.2024 **Рукопись одобрена:** 22.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood

Yuri V. Bykov [1, 2]

[1] Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;
[2] Children's City Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, Stavropol, Russia

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is one of the most common complications in children suffering from diabetes mellitus, a complication that may cause cerebral edema. After a diabetic ketoacidosis episode, some children develop cognitive impairment, which could be linked to subclinical or clinical grade cerebral edema. An analysis of scientific literature has shown that the pathophysiological mechanisms of the development of cognitive dysfunction in children with diabetic ketoacidosis-associated cerebral edema have not been fully elucidated. The key pathogenetic hypotheses under consideration include hypoxia, cerebral hypoperfusion and reperfusion, release of vasoactive substances and induction of inflammation, acute hyperglycemia and oxidative stress. Hypoxia leads to hypoxic-ischaemic injury of the brain, affecting, among others, areas responsible for memory formation. Cerebral hypoperfusion and reperfusion trigger mitochondrial dysfunction and oxidative stress, which worsens the cognitive impairment in patients with cerebral edema. Release of vasoactive substances and induction of inflammation impair the functioning of the blood-brain barrier and lead to cerebral vasospasm. Acute hypoglycemia triggers the development of brain tissue acidosis and accumulation of lactate and glutamate, aggravating the cognitive dysfunction. Oxidative stress causes neuronal damage, exacerbating the manifestations of cerebral edema. The pathophysiological mechanisms described here may cause cognitive dysfunction in the setting of cerebral edema either as individual triggers or collectively through a synergistic effect. Further research is needed to expand the knowledge of pathophysiological interconnections between cognitive dysfunction and cerebral edema in children after a diabetic ketoacidosis episode.

Keywords: diabetic ketoacidosis; cerebral edema; cognitive dysfunction; children.

To cite this article

Bykov YuV. Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):63–71. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

Received: 24.06.2024 **Accepted:** 22.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа (СД1) у детей и подростков увеличивается по всему миру [2]. Постоянный рост данной эндокринопатии, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению острых и хронических осложнений этого заболевания [41]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) — одно из самых распространенных осложнений СД1, с высоким процентом госпитализаций и смертностью [1, 2, 8, 14, 24, 35, 41]. Считается, что наибольшему риску развития ДКА подвергаются дети в возрасте до 4 лет, из семей, в анамнезе которых не было СД1, семей с низким социальным доходом, а также детей, чьи родители имеют меньший доступ к первичной медицинской помощи [41]. ДКА может возникнуть как на фоне впервые выявленной формы СД1, так и на фоне длительного течения заболевания, например из-за несоблюдения режима введения инсулина [7, 14, 35]. Согласно данным современной статистики, среди детей с впервые выявленным СД1 ДКА регистрируется в 25–80 % случаев [14, 23, 35, 38, 41], а у детей на фоне длительного течения — в 1–10 % [46].

Около 30 % случаев ДКА в педиатрической практике можно отнести к СД 2-го типа (СД2) [13]. Основным клиническим отличием ДКА при СД2 является меньшая степень ацидоза и отсутствие гиперкалиемии [13]. ДКА также может развиться в контексте впервые диагностированного СД2, вызванного нарушением секреции или действия инсулина, или у детей и подростков с неконтролируемым СД2, также известным как «СД2, склонный к кетозу» [8].

Согласно рекомендациям Международного общества по борьбе с диабетом у детей и подростков (ISPAD), ДКА характеризуется биохимической триадой: 1) гипергликемия (глюкоза в сыворотке крови >11 ммоль/л или >200 мг/дл); 2) кетонемия (концентрация β-гидроксибутирата >3,0 ммоль/дл) и/или умеренная или выраженная кетонурия и 3) метаболическая ацидемия (венозный pH <7,3 и/или бикарбонат <18 ммоль/л) [13, 17].

ДКА возникает преимущественно в дебюте СД1 в результате абсолютной или относительной недостаточности инсулина из-за аутоиммунного разрушения β-клеток поджелудочной железы и сопутствующего повышения уровня контррегуляторных гормонов, таких как глюкагон, гормон роста, катехоламины и кортизол [23, 35]. Инсулиновая недостаточность и повышение количества контррегуляторных гормонов приводят к увеличению выработки глюкозы печенью и почками посредством глюконеогенеза и гликогенолиза, а также к снижению периферической утилизации глюкозы [1, 23]. В результате этого возникают гипергликемия, гиперосмолярность, усиление липолиза и кетогенеза [23, 35]. Относительная или абсолютная нехватка инсулина приводит к переходу от производства энергии за счет глюкозы к исключительному использованию жирных кислот [24]. В качестве конечных продуктов метаболизма жирных кислот в большом количестве образуются органические кислоты, в основном кетоновые тела, вызывая метаболический ацидоз [24].

В патофизиологии ДКА при СД1 также могут лежать окислительный стресс (ОС), метаболические и иммунологические нарушения регуляции, которые приводят к нарушениям работы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и головного мозга (ГМ) [21, 40].

У 10–25 % больных детей после перенесенного ДКА могут отмечаться когнитивные нарушения различной степени тяжести [5]. Было показано, что дети и подростки с СД1, у которых в анамнезе был ДКА, имели худшую когнитивную функцию по сравнению с группой соответствующего возраста без ДКА в анамнезе [15]. Согласно данным других авторов, у детей с СД1 через 2–4 нед. после перенесенного ДКА имелись достоверные мнестические расстройства [38]. M.A. Cato и соавт. [6] сообщили о корреляционной связи между нарушением обучения и памяти даже спустя 2 года после первого эпизода ДКА [6]. Известно, что ДКА вызывает морфологические и функциональные изменения ГМ, которые связаны с неблагоприятными нейрокогнитивными исходами [20, 37]. Патогенетические механизмы возникновения КД при ДКА в детском возрасте остаются до конца не выясненными, однако одной из ведущих причиной может рассматриваться отек головного мозга (ОГМ) [33].

В данном обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы взаимодействия между ОГМ и КД у детей на фоне ДКА.

ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК ТЯЖЕЛОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

ОГМ — это редкое, но потенциально смертельное осложнение ДКА у детей с СД1 [1, 5, 18]. Частота клинического ОГМ у детей с ДКА оценивается в 0,7–1 : 100 и выше в группах риска, таких как дети <5 лет, у которых ДКА является первым симптомом СД1, с длительной гипергликемией в анамнезе, высокой концентрацией азота мочевины в крови, метаболическим ацидозом и низким парциальным давлением углекислого газа (pCO_2) [5, 16, 45]. Частота субклинического ОГМ может быть гораздо выше [45].

Среди основных патофизиологических звеньев ОГМ у детей на фоне ДКА выделяют нарушение функции клеточных мембран, отек астроцитов, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [1]. Немаловажную роль также может играть гиперкапния и нарушение осмотического давления [1]. Выделяют три основные патофизиологические формы ОГМ при ДКА [18, 30, 32].

1. Вазогенный ОГМ, наиболее распространенная форма, возникает в результате нарушения ГЭБ [30, 32]. При нарушении проницаемости ГЭБ ионы и белки свободно поступают во внесосудистое пространство, что вызывает

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

осмотический приток жидкости в интерстицию головного мозга (ГМ) [30, 32].

2. Клеточный или цитотоксический ОГМ часто возникает в течение нескольких минут и поражает глиальные, нейрональные и эндотелиальные клетки ГМ [30, 32]. При цитотоксическом ОГМ в клетках отсутствуют механизмы гемостаза [30, 32].

3. Интерстициальный ОГМ возникает в результате оттока спинномозговой жидкости из внутрижелудочкового пространства в интерстициальные области ГМ [30, 32].

Исследования показали, что возникновение и развитие ОГМ связано с аномальной структурой и функцией нейронов, приводящей к долговременному когнитивному дефициту [47]. Мнестические расстройства при ОГМ варьируются от легких до тяжелых когнитивных нарушений [32].

КОМПОНЕНТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ОТЕКОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Гипоксия

Давно известно, что воздействие гипоксии приводит к ОГМ с последующими мнестическими расстройствами [27]. Например, гипоксия может привести к нарушению нескольких когнитивных функций, таких как внимание, обучение и память, снижение исполнительных функций, при этом выраженность когнитивного дефицита коррелирует с длительностью и степенью гипоксии [44]. Показано, что повреждение ГМ, вызванное ДКА, имеет несколько общих черт с классическим гипоксически-ишемическим повреждением ГМ [18]. Описание патологоанатомических результатов у детей, умерших от ОГМ, который был связан с ДКА, показали признаки, указывающие на ишемию ГМ [18]. Исследования на крысах с некупируемым ДКА продемонстрировали нарушения в выработке церебральных метаболитов, обычно возникающие после гипоксии, включая низкий внутриклеточный pH, повышенный уровень лактата и снижение уровня высокоэнергетических фосфатов [18]. В обзоре исследований компьютерной томографии детей с ДКА исследователи обнаружили очаговое повреждение ГМ у 22 % пациентов, с преимущественным поражением мезиальных базальных ганглий и таламуса, периакведуктального серого вещества и дорсальных ядер моста [31]. Эти изменения были обнаружены исключительно у детей, у которых нарушения памяти появились в течение нескольких часов после перенесенного ДКА, и авторы пришли к выводу, что они были вызваны именно гипоксией [31]. Помимо этого, ГМ имеет высокую потребность в аденозинтрифосфате и более восприимчив к гипоксическим повреждениям, что является доказательством того, что гипоксия может играть роль в раннем развитии церебральной дисфункции у детей с ДКА [3]. Постепенное снижение потребления кислорода ГМ, даже при сохраненном мозговом кровотоке, было связано со снижением когнитивного функционирования при ДКА [3].

Церебральная гипоперфузия и реперфузия

Церебральная гипоперфузия относится к недостаточной перфузии ГМ и рассматривается как основной фактор сосудистой мозговой патологии и клинических проявлений КД [36]. Снижение мозгового кровотока при ОГМ происходит в критически важных для когнитивных функций областях (например, в гиппокампе) [28, 36]. У грызунов экспериментальная церебральная гипоперфузия вызывает митохондриальную дисфункцию и ингибирование синтеза белков, что может нарушить баланс антиоксидантаз и активных форм кислорода (АФК) и вызвать окислительное повреждение нейронов [26]. В то же время окислительное повреждение эндотелиальных клеток сосудов, глии и нейронов нарушает функцию сосудов и нейрососудистую связь, что может привести к образованию порочного круга дальнейшего снижения перфузии ГМ [26]. Обезвоживание на фоне ДКА приводит к сужению внеклеточного пространства, гемоконцентрации и повышению вязкости крови, что может способствовать гипоперфузии ГМ и цитотоксическому повреждению нейронов [3]. Гипервентиляция, компенсаторный механизм метаболического ацидоза, приводят к снижению парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и повышению внеклеточного pH ГМ, что приводит к сужению церебральных сосудов и способствует церебральной гипоперфузии при ДКА [3]. В экспериментах на животных показано, что скорость мозгового кровотока значительно снижается в условиях некупируемого ДКА и напрямую изменяется в зависимости от уровня $PaCO_2$ [18]. Гипергликемия и гиперкетонемия на фоне ДКА также вызывают снижение скорости мозгового кровотока, что способствует формированию КД на фоне ОГМ [16].

Ишемически-реперфузионное повреждение ГМ представляет собой острое нарушение мозгового кровообращения, которое приводит к необратимому повреждению ГМ [49]. Когнитивные нарушения, вызванные ишемией/реперфузией ГМ, имеют серьезные и длительные клинические проявления [43]. Было высказано предположение, что реперфузия областей ГМ во время ДКА усугубляет церебральное повреждение посредством различных механизмов, включая нарушение ГЭБ [42].

Высвобождение вазоактивных веществ и индукция воспаления

Вазоактивные вещества, такие как аквапорины, матриксные металлопротеиназы и вазоактивные воспалительные агенты, являются потенциальными

медиаторами ОГМ [9]. Например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует пролиферацию и миграцию сосудистых эндотелиальных клеток в различных тканях, включая ГМ, и его концентрация увеличивается на фоне ОГМ [30]. Гипергликемия и гиперкетонемия на фоне ДКА связаны с высвобождением вазоактивных веществ, в том числе молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов, которые оказывают прямое и негативное воздействие на ГЭБ, способствуя повышению проницаемости сосудов ГМ [3]. Арахидоновая кислота, высвобождаемая во внеклеточную среду во время повреждения паренхимы вследствие церебральной гипоксии, участвует в индукции проницаемости капилляров у детей с ДКА [3].

При ДКА повреждение ГМ, включая ОГМ, вызывается интерлейкином 1 (IL-1) [10]. IL-1 высвобождается внутриклеточными белковыми комплексами, называемыми инфламмасомами, в ответ на осмотический эффект высоких концентраций глюкозы, характерный для ДКА [11]. IL-1 вызывает повреждение ГМ путем образования ОГМ в результате экстравазации плазмы крови через негерметичные межклеточные соединения путем вытеснения белков плотных соединений и разрушения цитоскелета, что было ранее продемонстрировано на модели повреждения ГЭБ человека *in vitro* [48]. IL-1 может вызывать длительный спазм сосудов ГМ [12].

Острая гипергликемия

Острая гипергликемия может вызвать повреждение нейронов ГМ, увеличивая риск снижения когнитивных функций [19]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе КД, вызванной гипергликемией, включают апоптоз, ОС, нарушение нейрональной передачи сигналов инсулина, нейровоспаление и синаптическую дисфункцию [19]. Данные исследований на животных и людях демонстрируют достоверную связь между гипергликемией и ухудшением гипоксически-ишемического повреждения ГМ [18]. В исследованиях ОГМ на животных острая гипергликемия была связана с отложением нейтрофилов в ишемизированной ткани и накоплением лактата [18]. Кроме этого, гипергликемия связана с нарушением функции эндотелия сосудов, приводящим к уменьшению вазодилатации, а также со снижением мозгового кровотока, которые могут способствовать ишемии ГМ [18].

Острая гипергликемия усиливает повреждение ГМ посредством ряда механизмов, включая выработку осмолитов (таких как сорбит), индукцию церебрального ацидоза, снижение мозгового кровотока и накопление лактата и глутамата [3]. При экспериментальной модели ДКА воздействие гипергликемии было связано с усилением неокортикального накопления внеклеточного глутамата во время ишемии, что усиливало повреждение нейронов в ГМ [3]. Можно предположить, что повышенные концентрации церебрального глутамата (или повышенная чувствительность рецепторов NMDA к глутамату), вызванные гипергликемией и гипоксией, могут способствовать цитотоксическому повреждению нейронов и нарастанию КД у детей после перенесенного ДКА за счет процессов эксайтоксичности [3].

Оксидативный стресс

На сегодняшний день связь между ОС и КД уже не вызывает сомнений [4]. АФК могут вызывать повреждение липидов и белков в плазматической мембране нейронов и глиальных клетках ГМ и нарушать ионные и осмотические градиенты, что приводит к поглощению клеточной воды и ОГМ [25]. При ДКА гипергликемия, кетонемия и метаболический ацидоз еще больше усиливают ОС, который может играть значительную роль в развитии воспаления сосудов ГМ [34]. Было обнаружено, что у детей с ДКА в исходном состоянии и в течение нескольких часов после начала лечения наблюдаются повышенные концентрации в плазме 3-дезоксиглюкозона (3-ДГ), предшественника конечных продуктов гликирования [3]. Увеличение концентрации 3-ДГ вызвано острой гипергликемией, кетоновыми телами и перекисным окислением липидов (ПОЛ), связано с образованием АФК и инактивацией антиоксидантных ферментов, что усугубляет КД [3]. Другие исследования также показали увеличение ПОЛ и снижение антиоксидантных витаминов С и Е до и во время ДКА у детей [3]. Помимо клеточного повреждения ПОЛ АФК участвуют в дисфункции эндотелиальных мембран на уровне ГЭБ, что усиливает вазогенное повреждение ГМ [3]. Активация мембраноатакующего комплекса (C5b-C9), который активируется у пациентов с ДКА до начала лечения, также связана с индукцией повреждения нейронов [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивная дисфункция, возникающая в результате ОГМ при ДКА, имеет сложную, мультифакторную патофизиологическую модель развития. Сложно сказать, какой именно из описанных механизмов формирования когнитивных нарушений на фоне ОГМ занимает лидирующие позиции, вполне возможно, что данные патофизиологические процессы являются звеньями одной цепи. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление патогенетических механизмов развития когнитивной дисфункции при ОГМ в рамках ДКА в педиатрической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков Ю.В., Батурин В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике // Медицина. 2021. Т. 9, № 1. С. 116–127. EDN: KYLPOG doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127

2. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 2. С. 85–95. EDN: VMELQB doi: 10.52485/19986173_2021_2_85

3. Azova S., Rapaport R., Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema // Pediatr Diabetes. 2021. Vol. 22, N 2. P. 148–160. doi: 10.1111/pedi.13152

4. Butterfield D.A. Oxidative stress in brain in amnestic mild cognitive impairment // Antioxidants (Basel). 2023. Vol. 12, N 2. ID 462. doi: 10.3390/antiox12020462

5. Cameron F.J., Scratch S.E., Nadebaum C., et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, N 6. P. 1554–1562. doi: 10.2337/dc13-1904

6. Cato M.A., Mauras N., Ambrosino J., et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes // J Int Neuropsychol Soc. 2014. Vol. 20, N 2. P. 238–247. doi: 10.1017/S1355617713001434

7. Ciechanowska M., Starzyk J. Diabetic ketoacidosis in course of dibetes type 1 in children. Diagnosis and treatment in first 24 h // Endokrynologia. Otyłosc i Zaburzenia Przemiany Materii. 2009. Vol. 5. P. 28–35.

8. Dhatariya K.K., Glaser N.S., Codner E., Umpierrez G.E. Diabetic ketoacidosis // Nat Rev Dis Primers. 2020. Vol. 6. ID 40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1

9. Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments // Curr Opin Neurol. 2010. Vol. 23, N 3. P. 293–299. doi: 10.1097/WCO.0b013e328337f451

10. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1 // Med Hypotheses. 2018. Vol. 121. P. 44–46. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.005

11. Eisenhut M. Increased activity of inflammasomes as osmosensors as cause of cerebral edema in diabetic ketoacidosis // JSIN. 2016. Vol. 2, N 4. P. 210–212. doi: 10.15761/JSIN.1000137

12. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation // Int J Inflam. 2014. ID 509707. doi: 10.1155/2014/509707

13. El-Remessy A.B. Diabetic ketoacidosis management: updates and challenges for specific patient population // Endocrines. 2022. Vol. 3, N 4. P. 801–812. doi: 10.3390/endocrines3040066

14. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes // Diabetes Care. 2020. Vol. 43, N 11. P. 2768–2775. doi: 10.2337/dc20-0187

15. Ghetti S., Lee J., Holtpatrick C., et al. Diabetic ketoacidosis and memory impariment in children with type 1 diabetes // J Pediatr. 2010. Vol. 156, N 1. P. 109–114. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.054

16. Glaser N., Bundros A., Anderson S., et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis // Pediatr Diabetes. 2014. Vol. 15, N 7. P. 484–493. doi: 10.1111/pedi.12114

17. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., et al. ISPD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic osmolar state // Pediatr Diabetes. 2022. Vol. 23, N 7. P. 835–856. doi: 10.1111/pedi.13406

18. Glaser N., Ngo C., Anderson S., et al. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism // Diabetes. 2012. Vol. 61, N 7. P. 1831–1837. doi: 10.2337/db11-1286

19. Gupta M., Pandey S., Rumman M., et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline // IBRO Neurosci Rep. 2022. Vol. 14. P. 57–63. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006

20. Hamed S.A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications // Expert Rev Clin Pharmacol. 2017. Vol. 10, N 4. P. 409–428. doi: 10.1080/17512433.2017.1293521

21. Hoffman W.H., Whelan S.A., Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes // PLoS One. 2021. Vol. 16, N 7. ID0254116. doi: 10.1371/journal.pone.0254116

22. Jerath R.S., Burek C.L., Hoffman W.H., Passmore G.G. Complement activation in diabetic ketoacidosis and its treatment // Clin Immunol. 2005. Vol. 116, N 1. P. 11–17. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.004

23. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S., et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls // Diagnostics (Basel). 2023. Vol. 13, N 15. ID 2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602

24. Lazar I., Wizeman-Orlov D., Hazan G., et al. The role of anion gap normalization time in the management of pediatric diabetic ketoacidosis // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. ID 1198581. doi: 10.3389/fped.2023.1198581

25. Lisser D.F.J., Lister Z.M., Pham-Ho F.Q.H., et al. Relationship between oxidative stress and brain swelling in goldfish (Carassius auratus) exposed to high environmental ammonia // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017. Vol. 312, N 1. P. 114–124. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2016

26. Liu H., Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress // Int J Neurosci. 2012. Vol. 122, N 9. P. 494–499. doi: 10.3109/00207454.2012.686543

27. Liu P., Pan L., Cui L., et al. ameliorates acute hypobaric hypoxia induced blood-brain barrier disruption, and cognitive impairment partly by suppressing the TLR4/NF-κB/MMP-9 pathway in the adult rats // Eur J Pharmacol. 2022. Vol. 924. ID 174952. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174952

28. Lo W., O'Donnell M., Tancredi D., et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus // Pediatr Diabetes. 2016. Vol. 17, N 2. P. 127–139. doi: 10.1111/pedi.12251

29. Mackay M.T., Molesworth C., Northam E.A., et al. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients // Pediatr Diabetes. 2016. Vol. 17, N 4. P. 244–248. doi: 10.1111/pedi.12284

30. Michinaga S., Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs // Int J Mol Sci. 2015. Vol. 16, N 5. P. 9949–9975. doi: 10.3390/ijms16059949
31. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification // Diabetes Care. 2004. Vol. 27, N 7. P. 1541–1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
32. Nehring S.M., Tadi P., Tenny S. Cerebral edema. B: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
33. Nguyen H.S., Callahan J.D., Cohen-Gadol A.A. Life-saving decompressive craniectomy for diffuse cerebral edema during an episode of new-onset diabetic ketoacidosis: case report and review of the literature // Childs Nerv Syst. 2011. Vol. 27, N 4. P. 657–664. doi: 10.1007/s00381-010-1285-9
34. Otal Y., Kahraman F.A., Haydar F.G., Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis // Turk J Med Sci. 2021. Vol. 51, N 2. P. 743–748. doi: 10.3906/sag-1904-55
35. Passanisi S., Salzano G., Basile P., et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience // Ital J Pediatr. 2023. Vol. 49, N 1. ID 58. doi: 10.1186/s13052-023-01448-1
36. Rajeev V., Chai Y.L., Poh L., et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment // Acta Neuropathol Commun. 2023. Vol. 11, N 1. ID 93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1
37. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes // Am Psychol. 2016. Vol. 71, N 7. P. 563–576. doi: 10.1037/a0040455
38. Shehata G., Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus // J Child Neurol. 2010. Vol. 25, N 4. P. 469–474. doi: 10.1177/0883073809341667
39. Siller A.F., Lugar H., Rutlin J., et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure // Pediatr Diabetes. 2017. Vol. 18, N 8. P. 686–695. doi: 10.1111/pedi.12420
40. Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. Brain endothelial cell-cell junctions: how to «open» the blood brain barrier // Curr Neuropharmacol. 2008. Vol. 6, N 3. P. 179–192. doi: 10.2174/157015908785777210
41. Szmygel Ł., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis // Curr Neuropharmacol. 2016. Vol. 14, N 8. P. 784–791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151
42. Vavilala M.S., Marro K.I., Richards T.L., et al. Change in mean transit time, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume during pediatric diabetic ketoacidosis treatment // Pediatr Crit Care Med. 2011. Vol. 12, N 6. P. e344–e349. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182196c9c
43. Wang W., Liu X., Yang Z., et al. Levodopa improves cognitive function and the deficits of structural synaptic plasticity in hippocampus induced by global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats // Front Neurosci. 2020. Vol. 14. ID 586321. doi: 10.3389/fnins.2020.586321
44. Wang X., Cui L., Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms // Metab Brain Dis. 2022. Vol. 37, N 1. P. 51–66. doi: 10.1007/s11011-021-00796-3
45. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? // Pediatr Diabetes. 2014. Vol. 15, N 4. P. 271–276. doi: 10.1111/pedi.12155
46. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., et al. Diabeticketoacidosis. ISPAD clinical practice consensus guidelines 20062007 // Pediatr Diabetes. 2007. Vol. 8. P. 28–43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00224.x
47. Xiong A., Li J., Xiong R., et al. Inhibition of HIF-1α-AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model // Sci Rep. 2022. Vol. 12, N 1. ID 2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9
48. Yang F., Zhao K., Zhang X., et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro* // Neural Plast. 2016. Vol. 2016. ID 8928530. doi: 10.1155/2016/8928530
49. Zhou C., Zhou F., He Y., et al. Exosomes in cerebral ischemia-reperfusion injury: Current perspectives and future challenges // Brain Sci. 2022. Vol. 12, N 12. ID 1657. doi: 10.3390/brainsci12121657

REFERENCES

1. Bykov YuV, Baturin VA. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicina*. 2021;9(1): 116–127. EDN: KYLPOG doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127
2. Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Transbaikalian medical bulletin*. 2021;(2):85–95. EDN: VMELQB doi: 10.52485/19986173_2021_2_85
3. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):148–160. doi: 10.1111/pedi.13152
4. Butterfield DA. Oxidative stress in brain in amnestic mild cognitive impairment. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):462. doi: 10.3390/antiox12020462
5. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554–1562. doi: 10.2337/dc13–1904
6. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(2):238–247. doi: 10.1017/S1355617713001434
7. Ciechanowska M, Starzyk J. Diabetic ketoacidosis in course of dibetes type 1 in children. Diagnosis and treatment in first 24 h. *Endokrynologia. Otyłosc i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2009;5: 28–35. [In Polish]
8. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1
9. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(3):293–299. doi: 10.1097/WCO.0b013e328337f451
10. Eisenhut M. In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1. *Med Hypotheses*. 2018;121:44–46. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.005
11. Eisenhut M. Increased activity of inflammasomes as osmosensors as cause of cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *JSIN*. 2016;2(4):210–212. doi: 10.15761/JSIN.1000137
12. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation. *Int J Inflam*. 2014;509707. doi: 10.1155/2014/509707
13. El-Remessy AB. Diabetic ketoacidosis management: updates and challenges for specific patient population. *Endocrines*. 2022;3(4): 801–812. doi: 10.3390/endocrines3040066

14. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768–2775. doi: 10.2337/dc20-0187
15. Ghetti S, Lee J, Holtpatrick C, et al. Diabetic ketoacidosis and memory impariment in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010;156(1):109–114. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.054
16. Glaser N, Bundros A, Anderson S, et al. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):484–493. doi: 10.1111/pedi.12114
17. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic osmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
18. Glaser N, Ngo C, Anderson S, et al. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism. *Diabetes*. 2012;61(7):1831–1837. doi: 10.2337/db11-1286
19. Gupta M, Pandey S, Rumman M, et al. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neurosci Rep*. 2022;14:57–63. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006
20. Hamed SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(4):409–428. doi: 10.1080/17512433.2017.1293521
21. Hoffman WH, Whelan SA, Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(7):0254116. doi: 10.1371/journal.pone.0254116
22. Jerath RS, Burek CL, Hoffman WH, Passmore GG. Complement activation in diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol*. 2005;116(1):11–17. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.004
23. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602
24. Lazar I, Wizeman-Orlov D, Hazan G, et al. The role of anion gap normalization time in the management of pediatric diabetic ketoacidosis. *Front Pediatr*. 2023;11:1198581. doi: 10.3389/fped.2023.1198581
25. Lisser DFJ, Lister ZM, Pham-Ho FQH, et al. Relationship between oxidative stress and brain swelling in goldfish (Carassius auratus) exposed to high environmental ammonia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):114–124. doi: 10.1152/ajpregu.00208.2016
26. Liu H, Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular oxidative stress. *Int J Neurosci*. 2012;122(9):494–499. doi: 10.3109/00207454.2012.686543
27. Liu P, Pan L, Cui L, et al. ameliorates acute hypobaric hypoxia induced blood-brain barrier disruption, and cognitive impairment partly by suppressing the TLR4/NF-κB/MMP-9 pathway in the adult rats. *Eur J Pharmacol*. 2022;924:174952. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174952
28. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(2):127–139. doi: 10.1111/pedi.12251
29. Mackay MT, Molesworth C, Northam EA, et al. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4):244–248. doi: 10.1111/pedi.12284
30. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9949–9975. doi: 10.3390/ijms16059949
31. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1541–1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
32. Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral edema. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
33. Nguyen HS, Callahan JD, Cohen-Gadol AA. Life-saving decompressive craniectomy for diffuse cerebral edema during an episode of new-onset diabetic ketoacidosis: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(4):657–664. doi: 10.1007/s00381-010-1285-9
34. Otal Y, Kahraman FA, Haydar FG, Erel Ö. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):743–748. doi: 10.3906/sag-1904-55
35. Passanisi S, Salzano G, Basile P, et al. Prevalence and clinical features of severe diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: a 5-year monocentric experience. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):58. doi: 10.1186/s13052-023-01448-1
36. Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1
37. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563–576. doi: 10.1037/a0040455
38. Shehata G, Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol*. 2010;25(4):469–474. doi: 10.1177/0883073809341667
39. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):686–695. doi: 10.1111/pedi.12420
40. Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Brain endothelial cell-cell junctions: how to "open" the blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(3):179–192. doi: 10.2174/157015908785777210
41. Szmygel Ł, Kosiak W, Zorena K, Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):784–791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151
42. Vavilala MS, Marro KI, Richards TL, et al. Change in mean transit time, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e344–e349. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182196c9c
43. Wang W, Liu X, Yang Z, et al. Levodopa improves cognitive function and the deficits of structural synaptic plasticity in hippocampus induced by global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Front Neurosci*. 2020;14:586321. doi: 10.3389/fnins.2020.586321
44. Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2022;37(1):51–66. doi: 10.1007/s11011-021-00796-3
45. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes*. 2014;15(4):271–276. doi: 10.1111/pedi.12155
46. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabeticketoacidosis. ISPAD clinical practice consensus guidelines 20062007. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:28–43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00224.x
47. Xiong A, Li J, Xiong R, et al. Inhibition of HIF-1α-AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model. *Sci Rep*. 2022;12(1):2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9

48. Yang F, Zhao K, Zhang X, et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro*. *Neural Plast*. 2016;2016:8928530. doi: 10.1155/2016/8928530

49. Zhou C, Zhou F, He Y, et al. Exosomes in cerebral ischemia-reperfusion injury: Current perspectives and future challenges. *Brain Sci*. 2022;12(12):1657. doi: 10.3390/brainsci12121657

ОБ АВТОРЕ

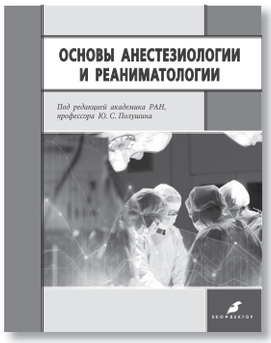
Юрий Витальевич Быков, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; eLibrary SPIN: 8201-6023; e-mail: yubykov@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Yuri V. Bykov, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education,. Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia; address: 310 Mira st., Stavropol, 355017, Russia; eLibrary SPIN: 8201-6023; e-mail: yubykov@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15463-71

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина
**ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

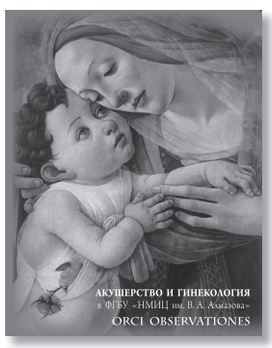
НОВИНКА



**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ**
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.
СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
В ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»
ORCI OBSERVATIONES**
Под ред. И.Е. Зазерской

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Биология и биохимия
- Генетика
- Детские книги
- Для широкого круга читателей
- Инфекции
- Колопроктология
- Онкология
- Ортопедия, травматология, физическая культура
- Офтальмология
- Патологоанатомия
- Педиатрия, неонатология
- Психология
- Стоматология
- Техносферная безопасность
- Урология
- Физика
- Фитотерапия
- Хирургия
- Эпилептология

8 (812) 648-83-68 info@eco-vector.com
eco-vector.com/books

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15473-83

Современные представления о классификации и патогенезе преэклампсии

И.А. Ершов [1], А.Г. Васильев [1], В.А. Резник [1], А.Н. Тайц [1], М.А. Пугачева [1], И.З. Бикбов [2], Н.И. Агалакова [3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Преэклампсия — системное гипертензивное заболевание, развивающееся во время беременности и характерное только для человека. Стойкое повышение артериального давления и сопутствующие поражения органов оказывают негативное воздействие на организм матери и ребенка не только во время беременности, но и подвергает их риску сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений в дальнейшей жизни. Несмотря на многолетние исследования, этиология и патогенез преэклампсии изучены недостаточно, а доступные на сегодняшний день методы лечения остаются малоэффективными. В обзоре анализируются современные представления о типах и стадиях преэклампсии, а также о патоморфологических изменениях в тканях плаценты и кровеносных сосудов. В настоящее время в зависимости от сроков гестации, патофизиологии и клинических последствий для матери выделяют 2 типа преэклампсии — преэклампсия с ранним дебютом (до 34 нед. беременности) и преэклампсия с поздним началом (на/после 34 нед. или после родов). Преэклампсия с ранним проявлением признана следствием дефекта плацентации, в то время как патология сердечно-сосудистой системы матери является главной причиной позднего возникновении заболевания. В обоих случаях нарушения плацентарной перфузии приводят к многочисленным морфологическим аномалиям и отложению фиброзной ткани в плаценте и сосудах.

Ключевые слова: преэклампсия; патогенез; преэклампсия раннего типа; преэклампсия с поздним началом; патоморфологические изменения; фиброз.

Как цитировать

Ершов И.А., Васильев А.Г., Резник В.А., Тайц А.Н., Пугачева М.А., Бикбов И.З., Агалакова Н.И. Современные представления о классификации и патогенезе преэклампсии // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 73–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15473-83

Рукопись получена: 11.06.2024 **Рукопись одобрена:** 15.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15473-83

Classification and pathogenesis of preeclampsia: contemporary concepts

Ivan A. Ershov [1], Andrey G. Vasiliev [1], Vitaly A. Reznik [1], Anna N. Taits [1], Marina A. Pugacheva [1], Ilgam Z. Bibkov [2], Natalia I. Agalakova [3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[3] Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Preeclampsia is a systemic hypertensive disorder that develops during pregnancy and is typical only for humans. Persistent high blood pressure and associated organ damage have a negative impact on the mother and child organisms not only during pregnancy, but also exposes them to the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications later in life. Despite many years of research, the etiology and pathogenesis of preeclampsia have not been sufficiently studied, while currently available therapeutic methods remain ineffective. This review analyzes the contemporary concepts on the types and stages of preeclampsia, as well as on pathomorphological changes in the placenta and blood vessels tissues. Depending on gestational age, pathophysiology and clinical consequences for the mother, two types of PE are currently distinguished — preeclampsia with early onset (before 34 weeks of pregnancy) and preeclampsia with late onset (at/after 34 weeks or after delivery). Preeclampsia with early manifestation is recognized as a consequence of defective placentation, while the pathology of maternal cardiovascular system is the main cause of the late disease onset. In both cases an impaired placental perfusion leads to numerous morphological anomalies and deposition of fibrotic tissue in the placenta and vessels.

Keywords: preeclampsia; pathogenesis; early-onset preeclampsia; late-onset preeclampsia; pathomorphological changes; fibrosis.

To cite this article

Ershov IA, Vasiliev AG, Reznik VA, Taits AN, Pugacheva MA, Bibkov IZ, Agalakova NI. Classification and pathogenesis of preeclampsia: contemporary concepts. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):73–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15473-83

Received: 11.06.2024 **Accepted:** 15.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — одно из наиболее распространенных заболеваний гипертензивной природы, развивающееся во время беременности и описанное только у человека [9, 13, 38]. Развивающаяся у 2–10 % беременных женщин ПЭ и сопутствующие ей системные поражения органов являются причиной необходимости проведения интенсивной терапии или досрочного родоразрешения (около 20 % случаев) путем кесарева сечения. Более того, ПЭ, особенно ее раннее проявление (до 34 нед гестации), приводит к более чем 70 тыс. (10–15 %) материнских и 500 тыс. (20–25 %) внутриутробных и неонатальных потерь во всем мире, особенно в развивающихся странах [49, 50, 54]. В России гипертензивные осложнения во время беременности в последние годы занимают 4-е место в списке причин материнской смертности. Так, в 2018 г. на 1000 родов общее число случаев умеренной ПЭ составило 27,4, тяжелой ПЭ — 8,4 и эклампсии — 0,12 [2].

Согласно критериям общества акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy — ISSHP), классическими симптомами ПЭ считаются: артериальная гипертензия [повышение систолического артериального давления (АД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более 90 мм рт. ст.], впервые возникшая после 20-й недели беременности, фиксируемая как минимум 2 раза в день с интервалом в 4 ч [9, 17, 48]. В тяжелых случаях систолическое или диастолическое АД повышается до ⩾160 мм рт. ст. и ⩾110 мм рт. ст. соответственно. ПЭ может поражать множество других систем организма (дыхательную, печеночную, мочевыделительную, нейроэндокринную и кровеносную), приводя к задержке роста плода, преждевременным родам и другим неблагоприятным исходам. Диагноз ПЭ может включать по крайней мере еще одно сопутствующее осложнение — нарушение функции почек и протеинурию (содержание общего белка в суточной пробе ⩾0,3 г/сут или ⩾0,3 г/л в 2 порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, но <5 г/сут или <3 г/л в 2 порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, нарушение функции печени (увеличение концентрации трансаминаз не менее чем в 3 раза выше нормы), тромбоцитопения (число тромбоцитов меньше 50 000/мкл), неврологические или зрительные осложнения (слепота, инсульт, сильные головные боли и стойкая зрительная скотома), диспептические расстройства, гемолиз в периферической крови и др.

В настоящее время для коррекции состояния беременных женщин с ПЭ применяют ряд гипотензивных препаратов [44, 48], однако возможности эффективной профилактики ограничены, а единственным надежным способом предотвращения необратимого повреждения органов или гибели матери остается родоразрешение, часто преждевременное. Иногда гипертензия не исчезает и после родов, а в некоторых случаях развивается *de novo* в послеродовом периоде (персистирующая послеродовая ПЭ) [18]. Кроме того, ПЭ считается долгосрочным фактором предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в течение последующей жизни [8, 23, 24]. У женщин, перенесших ПЭ, снижается ожидаемая продолжительность жизни, увеличивается риск возникновения сахарного диабета и когнитивных нарушений [51, 52]. Внутриутробное воздействие ПЭ на детей в более позднем возрасте приводит к нарушению развития нервной системы, развитию сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [8, 22, 24].

Несмотря на многолетние научные исследования и развитие медицинских технологий, патофизиология ПЭ остается малопонятной, а ее начало и степень прогрессирования непредсказуемы. В данном обзоре описываются типы и стадии ПЭ, а также классифицируются современные данные о причинах аномальной плацентации, патоморфологических изменениях в тканях плаценты и кровеносных сосудов, наблюдающиеся при ПЭ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

ПЭ проявляется в гетерогенных формах и классифицируется в зависимости от сроков гестации, патофизиологии и клинических последствий для матери. В литературе описаны редкие случаи атипичной ПЭ, развившейся до 20 нед. беременности [33], однако обычно характерные признаки этого заболевания регистрируются позже [9, 13, 44]. В зависимости от срока проявления клинически значимых симптомов в настоящее время выделяют 2 основных подтипа ПЭ — с ранним началом (до 34-й недели беременности) и с поздним дебютом (проявляющаяся на/после 34-й недели или даже после родов) [42, 47, 53]. Деление на эти подтипы ПЭ подтверждается различными клиническими исходами и факторами риска. Такая классификация ПЭ необходима для разработки долгосрочных прогнозов и целевых подходов к скринингу, профилактике и лечению ПЭ.

Ранний тип ПЭ является следствием плацентарной дисфункции и характеризуется высокой частотой задержки роста плода. У беременной женщины наблюдается высокое периферическое сосудистое сопротивление и низкий сердечный выброс. При этом типе ПЭ часто единственный способ избежать неблагоприятных последствий для здоровья матери — преждевременное родоразрешение [26, 42, 47, 53].

При развитии ПЭ с поздним началом плацентация обычно не нарушена, роды чаще происходят в срок, новорожденные не имеют аномальных отклонений в росте и могут быть даже крупными для своего гестационного возраста. Периферическое сосудистое сопротивление матери низкое, сердечный выброс высокий. Однако и ПЭ с поздним началом представляет угрозу для

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15473-83

здоровья женщины. Опасными для жизни примерами ПЭ-ассоциированных кризов, которые чаще встречаются на поздних сроках беременности или после родов, являются эклампсия (судороги), а также так называемый HELLP-синдром (гемолиз, низкий уровень тромбоцитов и повышение активности печеночных ферментов). Принимая это все во внимание, послеродовую ПЭ иногда выделяют как отдельную форму [26, 42, 47, 53].

ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Этиология и патогенез ПЭ варьируют в зависимости от срока ее проявления, генетической предрасположенности и уже имеющихся у матери патологических состояний [26, 42, 44, 47, 53]. Известные факторы риска развития ПЭ включают хроническую артериальную гипертензию, хронические заболевания почек, прегестационный или гестационный сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные заболевания, поздний репродуктивный возраст, первую беременность, многоплодную беременность, случаи ПЭ в семье, экстракорпоральное оплодотворение.

В ходе изучения ПЭ были предложены несколько концепций ее возникновения, объясняющих различную тяжесть течения и разнообразие клинических проявлений заболевания. Несмотря на некоторые вариации в предлагаемых патологических механизмах, имеющиеся к настоящему времени данные указывают на то, что центральным критическим компонентом как ранней, так и поздней формы ПЭ является плацента, а решающим фактором — нарушение плацентарной перфузии. Данный факт позволил разработать интегральную концепцию развития ПЭ, которая связывает фенотипы ранней и поздней форм заболевания независимо от того, доминирует ли плацента или сердечно-сосудистая система (ССС) матери [42, 53, 57]. Эта модель выделяет ПЭ 1 и 2 типов, специфика которых подтверждается результатами молекулярных, протеомных и транскриптомных исследований и в целом соответствует классификации по сроку гестации (см. рисунок).

Преэклампсия с ранним началом

ПЭ раннего типа, развивающаяся до 34-й недели беременности, признана следствием дефектной плацентации, а приводящей к ней молекулярные изменения,

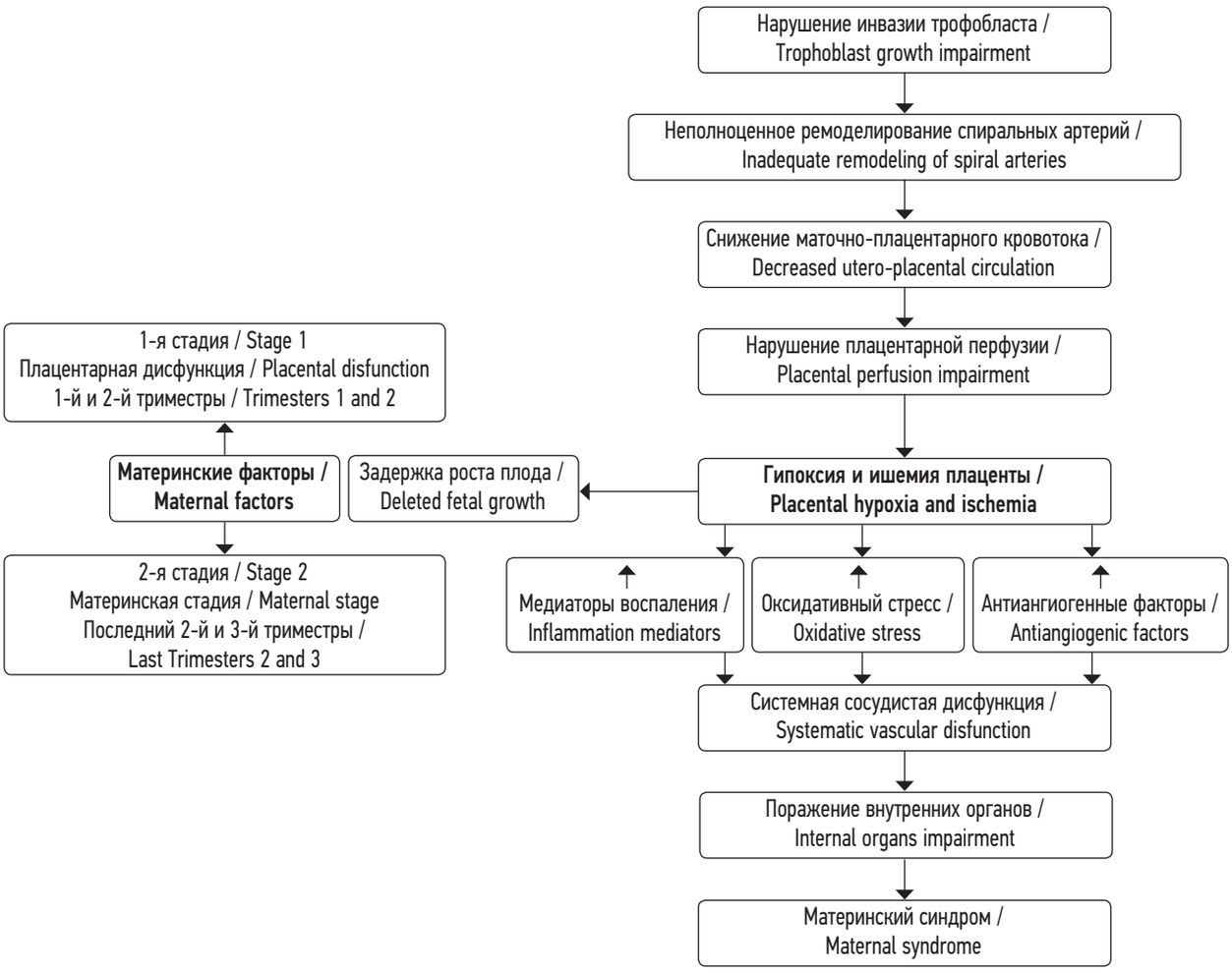


Рисунок. Обобщенная схема двух стадий преэклампсии
Figure. General scheme of preeclampsia's two stages

возникают относительно рано во время беременности. В настоящее время наиболее признанной теорией появления этой формы ПЭ считается модифицированная модель, изначально разработанная C.W.G. Redman [40].

В основе ПЭ этого типа лежит двухэтапный процесс нарушения маточно-плацентарной перфузии [26, 42, 47]. Первая фаза заболевания, обычно развивающаяся в 1-м триместре беременности, совпадает с инвазией вневорсинчатых клеток трофобласта в стенки децидуальных сосудов. Предполагается, что эта стадия ПЭ начинается даже ранее 8-й недели, во время формирования маточно-плацентарного кровообращения, которое завершается к 12-и неделям, что позволяет обозначить развитие ранней формы ПЭ в период от 12 до 20 нед. гестации.

Для успешного исхода беременности необходим достаточный приток крови к плаценте, а решающее значение для ее нормального функционирования имеет наличие полноценной разветвленной сосудистой сети [11, 21, 31]. Основными кровеносными сосудами, снабжающими кровью матку, являются маточные артерии. От них берут начало дугообразные артерии, окружающие матку и проходящие медиально через миометрий. От дугообразных артерий отходят радиальные артерии, проникающие в мышечные волокна миометрия и образующие спиральные артерии в базальном слое и функциональном эндометрии рядом с соединением эндометрий – миометрий. Для успешной имплантации плодного яйца, а в дальнейшем для нормального функционирования плаценты необходима трансформация этих сосудов. При нормальной беременности гладкомышечные клетки стенок спиральных артерий замещаются клетками трофобласта эмбрионального происхождения. В результате успешной инвазии диаметр просвета спиральных артерий значительно увеличивается, и они из высокорезистентных сосудов с узким просветом превращаются в широкие сосуды с низкой сопротивляемостью, теряя при этом автономную иннервацию, — процесс называется ремоделированием спиральных артерий. Эта физиологическая трансформация маточно-плацентарных спиральных артерий имеет решающее значение для успешной имплантации и нормальной перфузии плаценты для питания растущего плода.

В случае гестационных осложнений, включая ПЭ, этот генетически и иммунологически регулируемый процесс нарушается. Неполная деструкция стенок артерий не позволяет клеткам трофобласта глубоко проникнуть в них. Таким образом, начальная фаза ПЭ раннего типа (1-я стадия), называемая плацентарной стадией, начинается с дефектной (поверхностной) инвазии трофобласта. Это приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий с последующим снижением сосудистой емкости, повышенным сопротивлением маточно-плацентарного кровообращения, нарушением маточно-плацентарной перфузии, аномальным кровоснабжением плода и развитием ишемии.

Пораженная и аномально функционирующая плацента высвобождает в кровоток матери множество соединений, в том числе избыточное количество антиангиогенных факторов, в результате чего возникают воспалительные реакции [30]. Хотя системное воспаление является типичным феноменом нормальной беременности, при развитии ПЭ воспалительные процессы усиливаются. Это свидетельствует о переходе ПЭ на 2-ю стадию, которая представляет собой реакцию организма матери на дисфункцию плаценты и дисбаланс между уровнями циркулирующих проангиогенных и антиангиогенных факторов в виде более значимых проявлений клинических признаков ПЭ — обширной материнской эндотелиальной дисфункции, системного воспаления сосудов, протеинурии, артериальной гипертензиии, поражением материнских органов, таких как почки, головной мозг и печень, дальнейшего нарушения маточно-плацентарной перфузии, что требует преждевременного родоразрешения.

Преэклампсия с поздним началом

Развитие ПЭ 2-го типа (поздней ПЭ, развивающейся после 34-й недели беременности) обычно не сопровождается аномальной плацентацией. В связи с этим, несмотря на безусловно важную роль плаценты, появляется все больше доказательств того, что в случае возникновения этой формы заболевания доминирует материнская этиология. Это привело к разработке концепции, предполагающей, что основной причиной ПЭ с поздним дебютом является уже имеющаяся до беременности дисфункция ССС и генетическая предрасположенность матери к гипертензивным заболеваниям или нарушению обмена веществ [26, 42, 53, 57]. Например, нарушение эндотелий-зависимой вазорелаксации в комбинации с незначительным повышением пульсового давления и артериальной гипертензией у пациенток с ПЭ часто наблюдается еще до начала гестационной гипертензии и протеинурии.

В этой модели именно гемодинамические особенности ССС матери играют решающую роль в провоцировании системных патофизиологических изменений и влияют на функцию плаценты, при этом плацента только умеренно дисфункциональна, а соотношение проангиогенных и антиангиогенных факторов может быть даже нормальным или изменяться незначительно. Во время нормальной беременности происходит адаптация ССС матери к новым потребностям беременности. Однако при развитии ПЭ эта адаптация нарушается, хотя специфические изменения все еще не выяснены. В результате возможности ССС матери не соответствуют потребностям фетоплацентарной системы и оптимальным условиям развития плода. В результате недостаточного кровоснабжения происходит «сдавление» плаценты, терминальные ворсины сжимаются, затрудняя межворсинчатую перфузию, что приводит к снижению плацентарной перфузии, гипоксии и стрессу синцитиотрофобластов так же, как и при ПЭ с ранним началом [26, 40, 42, 47, 53]. Эта форма плацентарной

дисфункции в комбинации с нарастающей неспособностью удовлетворить потребности снабжения плода развивается и при макросомии, многоплодной и переношенной беременности. Аномально функционирующая плацента высвобождает в кровоток матери факторы, вызывающие обширное повреждение эндотелия сосудов некоторых органов, включая почки, головной мозг и печень. Таким образом, «сдавление» плаценты при доношенной беременности предполагает, что плацентарная дисфункция, обычно рассматриваемая как ранний процесс (1-я стадия при ранней форме ПЭ), может возникнуть даже на последних месяцах беременности вследствие активации других механизмов [26].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента — уникальный орган репродукции, обеспечивающий взаимодействие между матерью и развивающимся плодом [10, 11]. Многочисленные исследования доказали важнейшую роль плаценты в развитии ПЭ, при этом ее патоморфологические характеристики при ранней и поздней формах этого заболевания значительно различаются [28, 37, 46]. В настоящее время принята концепция мальперфузии плаценты с ишемией тканей, недостаточной перфузией сосудов матери или плацентарной недостаточностью. Материнская сосудистая мальперфузия разделяется на 2 типа в соответствии с выявленными гистологическими изменениями: частичными (частичное прерывание перфузии через плаценту, например местные инфаркты) и полными (полное прекращение притока крови к участку/сегменту плаценты в виде дистальной гипоплазии ворсинок и/или ускоренное созревание ворсин), хотя обычно эти типы сосуществуют.

В случае частичной мальперфузии микроскопические исследования выявляют локализованное и ускоренное созревание ворсин на одних участках плаценты и недоразвитие ворсин в других областях, обычно внутри этого органа, чередование слаборазвитых регионов с меньшим числом ворсин и областей с повышенным скоплением ворсин, увеличенные синцитиальные узлы, перивиллозное накопление фибрина и агглютинация ворсин. При этом типе мальперфузии наличие более мелких и менее развитых ворсин или коротких сверхзрелых ворсин по сравнению с таковыми в нормальной плаценте такого же гестационного возраста указывает на ограничение кровотока из-за неадекватного ремоделирования маточных артерий и децидуальную артериопатию, приводящую к неравномерному кровоснабжению [12, 16, 37, 46].

При полной мальперфузии микроскопический анализ выявляет обширные ворсинчатые инфаркты с четко очерченными краями, обычно расположенные в базальной пластинке плаценты, а также очаги некроза из-за полной утраты кровотока. В зависимости от давности инфаркта в трофобластах наблюдается потеря ядерной базофилии, сопровождающаяся разрушением просветов сосудов плода, стромальный фиброз, полное разрушение и инволюция трофобласта в сосудах плода, что в совокупности приводит к коллапсу межворсинчатого пространства и наличию фибрина вокруг ворсинок [12, 37, 39].

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ФИБРОЗ

Течение различных гипертензивных заболеваний часто сопровождается развитием фиброза в кровеносных сосудах и сердце [5, 19]. В связи с этим развитие ПЭ и сердечно-сосудистых осложнений у женщин, перенесших это заболевание, в дальнейшем связывают также с аномальной интенсификацией профибротических процессов в тканях [34, 41].

Фиброз — патологический процесс, обычно возникает в ответ на повреждение или воспаление и представляет собой результат избыточного синтеза компонентов внеклеточного матрикса в соединительной ткани [19, 29]. Если в здоровых тканях фибробластам принадлежит ведущая роль в поддержании внеклеточного матрикса и заживлении ран, в патологических ситуациях их неконтролируемая пролиферация приводит к фиброзу. Этот процесс характерен для множества заболеваний: системного склероза, идиопатического легочного фиброза, цирроза печени, фиброза почек и сердечной недостаточности [19, 27, 32]. Наблюдение волокон коллагена в строме ворсин хориона уже на 2-м месяце беременности позволило предположить, что одной из причин ПЭ может быть фиброзное перерождение тканей [15, 43]. В связи с тем, что ворсинчатая строма хориона первоначально происходит из внеэмбриональной мезодермы и состоит из мезенхимальных клеток, клеток ретикулума и фибробластов [10], фиброз является одним из наиболее типичных изменений в плаценте при ПЭ [14, 35]. Дальнейшие исследования подтвердили клиническую значимость фиброза в ССС и плаценте при ПЭ. У женщин, перенесших ПЭ, повышается риск развития гипертонии, ишемической болезни сердца и инсультов в дальнейшей жизни [18, 23, 51], поэтому предполагается, что во время ПЭ происходят необратимые изменения в тканях ССС, например аномальное ремоделирование сосудов миокарда, что приводит к отложению фиброзной ткани и потере функций [20, 36].

Позднее было показано, что подобно тому, как это происходит в тканях ССС при других гипертензивных заболеваниях, патологические механизмы развития сосудистой дисфункции при ПЭ являются следствием изменения плацентарной продукции вазоактивных веществ, в частности эндогенных кардиотонических стероидов — факторов, подобных активным веществам наперстянки и функционирующих как регуляторы экскреции натрия путем ингибирования Na/K-АТФазы [1, 7, 45]. Один из таких стероидов — буфадиенолид маринобуфагенин (МБГ) — способен стимулировать синтез коллагена и индуцировать фиброз в тканях ССС и почках в наномолярных концентрациях [4, 25].

Развитие ПЭ сопровождается существенным повышением уровней МБГ в циркуляции, в целом в 2 раза превышая показатели, измеряемые в крови женщин с нормотензивной беременностью. Если концентрация МБГ в плазме крови здоровых женщин составляет 0,6–0,8 нмоль/л, у пациенток с легкой формой ПЭ и небольшим увеличением АД содержание МБГ увеличивается в среднем до 1,6 нмоль/л, а при тяжелой ПЭ (с повышением систолического АД более 160 мм рт. ст.) уровень МБГ в плазме достигает 2,6 нмоль/л [6]. «Патофизиологически значимые» концентрации МБГ, наблюдаемые у пациенток с ПЭ (1–3 нмоль/л), на 25 % ингибировали Na/K-АТФазу в сосудистой сарколемме в экспериментах *in vitro* и индуцировали сократительный ответ в изолированных кольцах брыжеечных артерий человека [6]. Поэтому было высказано предположение, что МБГ может быть не только маркером, но и фактором, напрямую вовлеченным в патогенез ПЭ, а развитие фиброза тканей включает сигнальные пути этого кардиотонического стероида. Кроме того, иммуногистологический анализ показал, что в плацентах, полученных от пациенток с ПЭ, происходит увеличение содержания МБГ в ворсинах хориона и избыточный синтез коллагена в плацентах и умбиликальных артериях [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ПЭ с ранним и поздним началом рассматриваются как разные патофизиологические процессы, приводящие к общей клинической картине. Оба типа ПЭ имеют общие элементы, вызывающие схожие материнские реакции, опосредованные стрессом синцитиотрофобластов. ПЭ с ранним проявлением (до 34-й недели беременности), признана следствием дефекта плацентации, в то время как патология ССС матери считается главной причиной возникновения позднего начала заболевания (после 34-й недели).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания № 075-00264-24-00 Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was financed from the budget of state assignment No. 075-00264-24-00 of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агалакова Н.И., Резник В.А., Колодкин Н.И., и др. Преэклампсия, фиброз и маринобуфагенин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020. Т. 106, № 11. С. 1340–1349. EDN: QVUJIB doi: 10.31857/S0869813920110023

2. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018. Москва, 2019. 169 с.

3. Agalakova N.I., Grigorova Y.N., Ershov I.A., et al. Canrenone restores vasorelaxation impaired by marinobufagenin in human preeclampsia // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 6. ID 3336. doi: 10.3390/ijms23063336

4. Agalakova N.I., Mikhailova E.V., Piankov A.A., et al. Expression of pro-fibrotic factors in cardiac tissue of Wistar and Sprague–Dawley rats during the development of chronic kidney disease // J Evol Biochem Physiol. 2023. Vol. 59, N 2. P. 941–950. doi: 10.1134/S0022093023030250

5. Aguado-Alvaro L.P., Garitano N., Pelacho B. Fibroblast diversity and epigenetic regulation in cardiac fibrosis // Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25, N 11. ID 6004. doi: 10.3390/ijms25116004

6. Averina I.V., Tapilskaya N.I., Reznik V.A., et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2006. Vol. 52, N 8. P. 19–23.

7. Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous cardiotonic steroids: Physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets // Pharmacol Rev. 2009. Vol. 61, N 1. P. 9–38. doi: 10.1124/pr.108.000711

8. Benagiano M., Mancuso S., Brosens J.J., Benagiano G. long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems // Biomolecules. 2021. Vol. 11, N 11. ID 1625. doi: 10.3390/biom11111625

9. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // Hypertension. 2018. Vol. 72. P. 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803

10. Burton G.J., Fowden A.L. The placenta: a multifaceted, transient organ // Phil Trans R Soc B. 2015. Vol. 370, N 1663. ID 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066

11. Chappell J., Aughwane R., Clark A.R., et al. A review of feto-placental vasculature flow modelling // Placenta. 2023. Vol. 142. P. 56–63. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.068
12. Conrad K.P., Rabaglino M.B., Post Uiterweer E.D. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia // Placenta. 2017. Vol. 60. P. 119–129. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06. 005
13. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W., et al. Pre-eclampsia // Nat Rev Dis Primers. 2023. Vol. 9, N 1. ID 8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6
14. Feng Y., Chen X., Wang H., et al. Collagen I induces preeclampsia-like symptoms by suppressing proliferation and invasion of trophoblasts // Front Endocrinol (Lausanne). 2021. Vol. 12. ID 664766. doi: 10.3389/fendo.2021.664766
15. Fox H. Fibrosis of placental villi // J Pathol Bacteriol. 1968. Vol. 95, N 2. P. 573–579. doi: 10.1002/path.1700950238
16. Garrido-Gomez T., Dominguez F., Quiñonero A., et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology // PNAS USA. 2017. Vol. 114, N 40. P. E8468–E8477. doi: 10.1073/pnas.1706546114
17. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222 // Obstet Gynecol. 2020. Vol. 135, N 6. P. e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
18. Goel A., Maski M.R., Bajracharya S., et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period // Circulation. 2015. Vol. 132, N 18. P. 1726–1733. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721
19. Harrington A., Moore-Morris T. Cardiac fibroblasts in heart failure and regeneration // Front Cell Dev Biol. 2024. Vol. 12. ID 1388378. doi: 10.3389/fcell.2024.1388378
20. Hausvater A., Giannone T., Sandoval Y.-H., et al. The association between preeclampsia and arterial stifness // J Hypertens. 2012. Vol. 30, N 1. P. 17–33. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f
21. Hu X., Zhang L. Uteroplacental circulation in normal Ppegnancy and preeclampsia: Functional adaptation and maladaptation // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 16. ID 8622. doi: 10.3390/ijms22168622
22. Huang C., Li J., Qin G., et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: A national population-based cohort study // PLoS Med. 2021. Vol. 18, N 9. ID e1003805. doi: 10.1371/journal.pmed.1003805
23. Inversett A., Pivato C.A., Cristodoro M., et al. Update on long-term cardiovascular risk after pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024. Vol. 10, N 1. P. 4–13. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad065
24. Kilkenny K., Frishman W. Preeclampsia's cardiovascular aftermath: A comprehensive review of consequences for mother and offspring // Cardiol Rev. 2024. ID 639. doi: 10.1097/CRD.0000000000000639
25. Kolmakova E.V., Haller S.T., Kennedy D.J., et al. Endogenous cardiotonic steroids in chronic renal failure // Nephrol Dial Transplant. 2011. Vol. 26, N 9. P. 2912–2919. doi: 10.1093/ndt/gfq772
26. Kornacki J., Olejniczak O., Sibiak R., et al. Pathophysiology of pre-eclampsia — two theories of the development of the disease // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 25, N 1. ID 307. doi: 10.3390/ijms25010307
27. La Russa A., Serra R., Faga T., et al. Kidney fibrosis and matrix metalloproteinases (MMPs) // Front Biosci (Landmark Ed). 2024. Vol. 29, N 5. ID 192. doi: 10.31083/j.fbl2905192
28. Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome // Hypertension. 2013. Vol. 62, N 6. P. 1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
29. Ma X., Li J., Li M., et al. Nets in fibrosis: Bridging innate immunity and tissue remodeling // Int Immunopharmacol. 2024. Vol. 137. ID 112516. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112516
30. MacDonald T.M., Walker S.P., Hannan N.J., et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia // eBioMed. 2022. Vol. 75. ID 103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780
31. Massri N., Loia R., Sones J.L., et al. Vascular changes in the cycling and early pregnant uterus // JCI Insight. 2023. Vol. 8, N 11. ID e163422. doi: 10.1172/jci.insight.163422
32. Mikhailova E.V., Romanova I.V., Bagrov A.Y., Agalakova N.I. Fli1 and tissue fibrosis in various diseases // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 3. ID 1881. doi: 10.3390/ijms24031881
33. Modzelewski J., Siarkowska I., Pajurek-Dudek J., et al. Atypical preeclampsia before 20 weeks of gestation — a systematic review // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 4. ID 3752. doi: 10.3390/ijms24043752
34. Mohseni Z., Derksen E., Oben J., et al. Cardiac dysfunction after preeclampsia; an overview of pro- and anti-fibrotic circulating effector molecules // Pregnancy Hypertens. 2021. Vol. 23. P. 140–154. doi: 10.1016/j.preghy.2020.12.001
35. Ohmaru-Nakanishi T., Asanoma K., Fujikawa M., et al. Fibrosis in preeclamptic placentas is associated with stromal fibroblasts activated by the transforming growth factor-beta1 signaling pathway // Am J Pathol. 2018. Vol. 188, N 3. P. 683–695. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.11.008
36. Orabona R., Sciatti E., Vizzardi E., et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia // Ultrasound Obstet Gynecol. 2017. Vol. 49, N 1. P. 116–123. doi: 10.1002/uog.17374
37. Pietro L., de Siqueira Guida J.P., de Moraes Nobrega G.M., et al. Placental findings in preterm and term preeclampsia: an integrative review of the literature // Rev Bras Ginecol Obstet. 2021. Vol. 43, N 7. P. 560–569. doi: 10.1055/s-0041-1730292
38. Rana S., Lemoine E., Granger J., et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives // Circ Res. 2019. Vol. 124, N 7. P. 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
39. Ravishankar S., Redline R.W. What obstetricians need to know about placental pathology // Obstet Gynecol Clin North Am. 2020. Vol. 47, N 1. P. 29–48. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.007
40. Redman C.W.G. The six stages of pre-eclampsia // Pregnancy Hypertens. 2014. Vol. 4, N 3. P. 246. doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.020
41. Reznik V.A., Kashkin V.A., Agalakova N.I., et al. Endogenous bufadienolides, fibrosis and preeclampsia // Cardiol Res Pract. 2019. ID 5019287. doi: 10.1155/2019/5019287
42. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., et al. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness // Hypertension. 2021. Vol. 77, N 5. P. 1430–1441. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.14781
43. Rukosuev V.S., Nanaev A.K., Milovanov A.P. Participation of collagen types I, III, IV, V, and fibronectin in the formation of villi fibrosis in human term placenta // Acta Histochem. 1990. Vol. 89, N 1. P. 11–16. doi: 10.1016/S0065-1281(11)80308-9
44. Sharma D.D., Chandresh N.R., Javed A., et al. The management of preeclampsia: a comprehensive review of current practices and future directions // Cureus. 2024. Vol. 16, N 1. ID e51512. doi: 10.7759/cureus.51512

45. Socha M.W., Chmielewski J., Pietrus M., Wartega M. Endogenous digitalis-like factors as a key molecule in the pathophysiology of pregnancy-induced hypertension and a potential therapeutic target in preeclampsia // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 16. ID 12743. doi: 10.3390/ijms241612743
46. Staff A.C., Johnsen G.M., Dechend R., Redman C.W.G. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosis: immune and inflammatory factors // J Reprod Immunol. 2014. Vol. 101–102. P. 120–126. doi: 10.1016/j.jri.2013.09.001
47. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // J Reprod Immunol. 2019. Vol. 134–135. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
48. Takagi K., Nakamoto O., Watanabe K., et al. A review of best practice guide 2021 for diagnosis and management of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) // Hypertens Res Pregnancy. 2022. Vol. 10, N 2. P. 57–73. doi: 10.14390/jsshp.10.57
49. Tessema K.F., Gebremeskel F., Getahun F., et al. Individual and obstetric risk factors of preeclampsia among singleton pregnancy in hospitals of Southern Ethiopia // Int J Hypertens. 2021. ID 7430827. doi: 10.1155/2021/7430827
50. Thadhani R., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road // FASEB J. 2024. Vol. 38, N 3. ID e23441. doi: 10.1096/fj.202301808R
51. Wambua S., Singh M., Okoth K., et al. Association between pregnancy-related complications and development of type 2 diabetes and hypertension in women: an umbrella review // BMC Med. 2024. Vol. 22, N 1. ID 66. doi: 10.1186/s12916-024-03284-4
52. Wolfova K., Miller E.C. Impact of adverse pregnancy outcomes on brain vascular health and cognition // Res Pract Thromb Haemost. 2024. Vol. 8, N 1. ID 102331. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102331
53. Yagel S., Cohen S.M., Admati I., et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II // Am J Obstet Gynecol MFM. 2023. Vol. 5, N 12. ID 101203. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023
54. Yang Y., Le Ray I., Zhu J., et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China // JAMA Netw Open. 2021. Vol. 4, N 5. ID e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401

REFERENCES

1. Agalakova NI, Reznik VA, Kolodkin NI, et al. Preeclampsia, fibrosis and marinobufagenin. *Russian journal of physiology*. 2020;106(11): 1340–1349. EDN: QVUJIB doi: 10.31857/S0869813920110023
2. Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, et al. *Main indicators of maternal and child health, activity of child protection and obstetrics services in the Russian Federation. 2018*. Moscow; 2019. 169 p. (In Russ.)
3. Agalakova NI, Grigorova YN, Ershov IA, et al. Canrenone restores vasorelaxation impaired by marinobufagenin in human preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3336. doi: 10.3390/ijms23063336
4. Agalakova NI, Mikhailova EV, Piankov AA, et al. Expression of pro-fibrotic factors in cardiac tissue of Wistar and Sprague–Dawley rats during the development of chronic kidney disease. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(2):941–950. doi: 10.1134/S0022093023030250
5. Aguado-Alvaro LP, Garitano N, Pelacho B. Fibroblast diversity and epigenetic regulation in cardiac fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6004. doi: 10.3390/ijms25116004
6. Averina IV, Tapilskaya NI, Reznik VA, et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006;52(8):19–23.
7. Bagrov AY, Shapiro JI, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids: Physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):9–38. doi: 10.1124/pr.108.000711
8. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems. *Biomolecules*. 2021;11(11):1625. doi: 10.3390/biom11111625
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72:24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
10. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Phil Trans R Soc B*. 2015;370(1663):20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066
11. Chappell J, Aughwane R, Clark AR, et al. A review of feto-placental vasculature flow modelling. *Placenta*. 2023;142:56–63. doi: 10.1016/j.placenta.2023.08.068
12. Conrad KP, Rabaglino MB, Post Uiterweer ED. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia. *Placenta*. 2017;60:119–129. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06. 005
13. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6
14. Feng Y, Chen X, Wang H, et al. Collagen I induces preeclampsia-like symptoms by suppressing proliferation and invasion of trophoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:664766. doi: 10.3389/fendo.2021.664766
15. Fox H. Fibrosis of placental villi. *J Pathol Bacteriol*. 1968;95(2):573–579. doi: 10.1002/path.1700950238
16. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *PNAS USA*. 2017;114(40): E8468–E8477. doi: 10.1073/pnas.1706546114
17. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
18. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, et al. Epidemiology and mechanisms of *de novo* and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015;132(18):1726–1733. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721
19. Harrington A, Moore-Morris T. Cardiac fibroblasts in heart failure and regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1388378. doi: 10.3389/fcell.2024.1388378
20. Hausvater A, Giannone T, Sandoval Y-H, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2012;30(1):17–33. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f
21. Hu X, Zhang L. Uteroplacental circulation in normal Ppegnancy and preeclampsia: Functional adaptation and maladaptation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):8622. doi: 10.3390/ijms22168622

22. Huang C, Li J, Qin G, et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: A national population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9): e1003805. doi: 10.1371/journal.pmed.1003805
23. Inversett A, Pivato CA, Cristodoro M, et al. Update on long-term cardiovascular risk after pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024;10(1): 4–13. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad065
24. Kilkenny K, Frishman W. Preeclampsia's cardiovascular aftermath: A comprehensive review of consequences for mother and offspring. *Cardiol Rev*. 2024;639. doi: 10.1097/CRD.0000000000000639
25. Kolmakova EV, Haller ST, Kennedy DJ, et al. Endogenous cardiotonic steroids in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2912–2919. doi: 10.1093/ndt/gfq772
26. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, et al. Pathophysiology of pre-eclampsia — two theories of the development of the disease. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):307. doi: 10.3390/ijms25010307
27. La Russa A, Serra R, Faga T, et al. Kidney fibrosis and matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(5):192. doi: 10.31083/j.fbl2905192
28. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension*. 2013;62(6):1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
29. Ma X, Li J, Li M, et al. Nets in fibrosis: Bridging innate immunity and tissue remodeling. *Int Immunopharmacol*. 2024;137:112516. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112516
30. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *eBioMed*. 2022;75:103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780
31. Massri N, Loia R, Sones JL, et al. Vascular changes in the cycling and early pregnant uterus. *JCI Insight*. 2023;8(11):e163422. doi: 10.1172/jci.insight.163422
32. Mikhailova EV, Romanova IV, Bagrov AY, Agalakova NI. Fli1 and tissue fibrosis in various diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1881. doi: 10.3390/ijms24031881
33. Modzelewski J, Siarkowska I, Pajurek-Dudek J, et al. Atypical preeclampsia before 20 weeks of gestation — a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3752. doi: 10.3390/ijms24043752
34. Mohseni Z, Derksen E, Oben J, et al. Cardiac dysfunction after preeclampsia; an overview of pro- and anti-fibrotic circulating effector molecules. *Pregnancy Hypertens*. 2021;23:140–154. doi: 10.1016/j.preghy.2020.12.001
35. Ohmaru-Nakanishi T, Asanoma K, Fujikawa M, et al. Fibrosis in preeclamptic placentas is associated with stromal fibroblasts activated by the transforming growth factor-beta1 signaling pathway. *Am J Pathol*. 2018;188(3):683–695. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.11.008
36. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):116–123. doi: 10.1002/uog.17374
37. Pietro L, de Siqueira Guida JP, de Moraes Nobrega GM, et al. Placental findings in preterm and term preeclampsia: an integrative review of the literature. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(7):560–569. doi: 10.1055/s-0041-1730292
38. Rana S, Lemoine E, Granger J, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
39. Ravishankar S, Redline RW. What obstetricians need to know about placental pathology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):29–48. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.007
40. Redman CWG. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(3):246. doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.020
41. Reznik VA, Kashkin VA, Agalakova NI, et al. Endogenous bufadienolides, fibrosis and preeclampsia. *Cardiol Res Pract*. 2019;5019287. doi: 10.1155/2019/5019287
42. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, et al. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430–1441. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.14781
43. Rukosuev VS, Nanaev AK, Milovanov AP. Participation of collagen types I, III, IV, V, and fibronectin in the formation of villi fibrosis in human term placenta. *Acta Histochem*. 1990;89(1):11–16. doi: 10.1016/S0065-1281(11)80308-9
44. Sharma DD, Chandresh NR, Javed A, et al. The management of preeclampsia: a comprehensive review of current practices and future directions. *Cureus*. 2024;16(1):e51512. doi: 10.7759/cureus.51512
45. Socha MW, Chmielewski J, Pietrus M, Wartega M. Endogenous digitalis-like factors as a key molecule in the pathophysiology of pregnancy-induced hypertension and a potential therapeutic target in preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12743. doi: 10.3390/ijms241612743
46. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CWG. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol*. 2014;101–102:120–126. doi: 10.1016/j.jri.2013.09.001
47. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J Reprod Immunol*. 2019;134–135:1–10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004
48. Takagi K, Nakamoto O, Watanabe K, et al. A review of best practice guide 2021 for diagnosis and management of hypertensive disorders of pregnancy (HDP). *Hypertens Res Pregnancy*. 2022;10(2): 57–73. doi: 10.14390/jsshp.10.57
49. Tessema KF, Gebremeskel F, Getahun F, et al. Individual and obstetric risk factors of preeclampsia among singleton pregnancy in hospitals of Southern Ethiopia. *Int J Hypertens*. 2021;7430827. doi: 10.1155/2021/7430827
50. Thadhani R, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road. *FASEB J*. 2024;38(3):e23441. doi: 10.1096/fj.202301808R
51. Wambua S, Singh M, Okoth K, et al. Association between pregnancy-related complications and development of type 2 diabetes and hypertension in women: an umbrella review. *BMC Med*. 2024;22(1):66. doi: 10.1186/s12916-024-03284-4
52. Wolfova K, Miller EC. Impact of adverse pregnancy outcomes on brain vascular health and cognition. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(1):102331. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102331
53. Yagel S, Cohen SM, Admati I, et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(12):101203. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023
54. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401

ОБ АВТОРАХ

***Иван Александрович Ершов,** врач отделения патологии беременных перинатального центра, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0004-4725-8700; eLibrary SPIN: 4228-2536; e-mail: Ershov_IA@inbox.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-0002-8539-7128, eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Виталий Анатольевич Резник, д-р мед. наук, профессор, главный врач, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2776-6239, eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Анна Николаевна Тайц, канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1084-260X, eLibrary SPIN: 9766-7352; e-mail: annataits@yandex.ru

Марина Альбертовна Пугачева, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-0308-0977; e-mail: pugacheva-medi@mail.ru

Ильгам Загирович Бикбов, студент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-2098-5045; e-mail: bikbov.ilgam@gmail.com

Наталья Ивановна Агалакова, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0393-8139; eLibrary SPIN: 3449-1976; e-mail: nagalak@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Ivan A. Ershov,** Physician of the Pregnancy Pathology Department of the Perinatal Center, Assistant of the Neonatology Department with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty and Further Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 194100 Saint Petersburg, Litovskaya str., 2; ORCID: 0009-0004-4725-8700; eLibrary SPIN: 4228-2536; e-mail: Ershov_IA@inbox.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Pathological Physiology Department with a Course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Vitaly A. Reznik, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Physician, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2776-6239, eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Anna N. Taits, MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1084-260X; eLibrary SPIN: 9766-7352; e-mail: annataits@yandex.ru

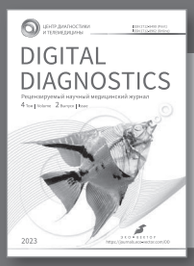
Marina A. Pugacheva, MD, PhD, obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-0308-0977; e-mail: pugacheva-medi@mail.ru

Ilgam Z. Bikbov, Student, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-2098-5045; e-mail: bikbov.ilgam@gmail.com

Natalia I. Agalakova, PhD, Leading Researcher, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0393-8139, eLibrary SPIN: 3449-1976; e-mail: nagalak@mail.ru

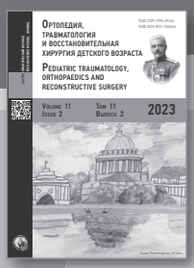
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



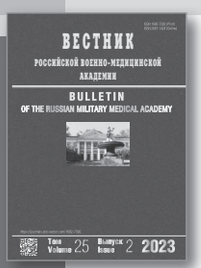
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

https://journals.eco-vector.com





- Редакционно-издательская система дает пользователю неограниченные возможности модификации внешнего вида и функционала сайта научного журнала.
- Гибкая система электронного документооборота, настраиваемая под особенности каждого журнала/издателя.
- Система приема статей от авторов онлайн, совмещенная с системой электронного документооборота редакции.
- Поддержка различных вариантов распространения журнала: открытый доступ, отсроченный открытый доступ и подписной режим с модулем управления подпиской, гибридный доступ.
- Система рекомендована Google Scholar для наилучшей индексации публикуемого контента.
- Система поддерживается и разрабатывается международным сообществом, включая крупные вузы, IT-корпорации, исследовательские институты и библиотеки.
- Система многоязычна и позволяет публиковать контент на 30 языках.



Наши инновации платформы

- Все сервисы от Crossref: DOI, Cited-By, CrossMark, FundRef, CrossCheck (SimilarityCheck).
- Публикация статей в режиме Online First.
- Проверка оригинальности рукописей через Антиплагиат и iThenticate.
- Публикация полных текстов статей в PDF, HTML, XML JATS.
- Интеграция с базами данных: НЭБ/eLibrary.ru, EBSCO, DOAJ, SCOPUS, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, PubMed и PubMed Central, CNKI, DataCite, mEDRA, ResearchBib.
- Альтметрики и постатейная статистика от Dimensions, PlumX, Crossref Cited-By, Altmetrics.
- Модули онлайн-оплаты редакционных услуг и подписки на контент.





DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

Макроамилаземия — редкий вариант гиперамилаземии у детей

С.Н. Дроздова, Е.А. Корниенко, Е.Л. Моисейкова

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

АННОТАЦИЯ

Макроамилаземия — редкое заболевание, характеризующееся образованием комплекса амилаза-глобулин, который слишком велик для того, чтобы легко выводиться почками, и приводит к повышению уровня амилазы в сыворотке. Это доброкачественное состояние без серьезных признаков и симптомов, которое не требует лечения. Представлен случай длительной бессимптомной гиперамилаземии у ребенка 10 лет. Поступил в отделение гастроэнтерологии с жалобами на боли в животе. С 8 лет необъяснимые повышения уровня амилазы в сыворотке крови до 235 Ед/л и панкреатической амилазы до 63,5 Ед/л, без клинических проявлений панкреатита, при нормальном уровне амилазы мочи, копрологической эластазы. Проведено обследование, в ходе которого исключена патология поджелудочной железы. Соотношение клиренсов амилазы и креатинина составило 0,754 %. Данное соотношение оказалось менее 1 %, что с большей долей вероятности может указывать на макроамизалемию. После дообследования диагностирована макроамилаземия 1-го типа, которая была причиной гиперамилаземии, — не опасная для жизни биохимическая аномалия, предполагающая детальное обследование, широкую дифференциальную диагностику, но не требующая лечения. Тем не менее макроамилаземия представляет собой сложную диагностическую задачу из-за необходимости дифференцировать ее от других причин гиперамилаземии, чтобы избежать ненужных исследований и лечения. Гиперамилаземия является одним из основных диагностических критериев панкреатита, требующего объемного дополнительного обследования и лечения, нередко в условиях стационара. Важно, чтобы врачи на начальном этапе могли распознавать и диагностировать макроамилаземию во избежание ненужных диагностических и лечебных мероприятий. В связи с этим мы надеемся, что приведенный клинический пример будет интересен и полезен для врачей различных специальностей.

Ключевые слова: амилаза; панкреатическая амилаза; гиперамилаземия; макроамилаземия; панкреатит.

Как цитировать

Дроздова С.Н., Корниенко Е.А., Моисейкова Е.Л. Макроамилаземия — редкий вариант гиперамилаземии у детей // Педиатр. 2024. Т. 15. № 4. С. 85–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

Рукопись получена: 05.06.2024 **Рукопись одобрена:** 22.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

Macroamylasemia — a rare variant of hyperamylasemia in pediatric practice

Svetlana N. Drozdova, Elena A. Kornienko, Ekaterina L. Moiseikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Macroamylasemia is a rare disorder characterized by the formation of an amylase-globulin complex that is too large to be easily cleared by the kidneys, resulting in elevated serum amylase levels. It is a benign condition with no serious signs or symptoms and requires no treatment. This article presents a case of long-term asymptomatic hyperamylasemia in a 10-year-old child. The child was admitted to the gastroenterology department with complaints of abdominal pain. Since the age of 8, there have been unexplained increases in serum amylase to 235 U/L and pancreatic amylase to 63.5 U/L, without clinical manifestations of pancreatitis, with normal levels of urine amylase and coprological elastase. An examination was performed, during which pancreatic pathology was excluded. The ratio of amylase and creatinine clearances was 0.754%. This ratio turned out to be less than 1%, which is more likely to indicate macroamysalemia. After further examination, type 1 macroamylasemia was diagnosed, which was the cause of hyperamylasemia — a non-life-threatening biochemical anomaly that requires a detailed examination, broad differential diagnostics, but does not require treatment. However, macroamylasemia is a diagnostic challenge because it must be differentiated from other causes of hyperamylasemia to avoid unnecessary testing and treatment. Hyperamylasemia is one of the main diagnostic criteria for pancreatitis, requiring extensive additional testing and treatment, often in a hospital setting. Therefore, it is important that physicians can recognize and diagnose macroamylasemia at an early stage to avoid unnecessary diagnostic and therapeutic measures. In this regard, we hope that the clinical example we have provided will be interesting and useful for physicians of various specialties.

Keywords: amylase; pancreatic amylase; hyperamylasemia; macroamylasemia; pancreatitis.

To cite this article

Drozdova SN, Kornienko EA, Moiseikova EL. Macroamylasemia — a rare variant of hyperamylasemia in pediatric practice. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):85–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

Received: 05.06.2024 **Accepted:** 22.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Амилаза — это амилолитический пищеварительный фермент, основная функция которого — расщепление крахмала на более мелкие полисахариды с образованием моносахаридов. Амилаза поступает в кровь главным образом из поджелудочной железы и слюнных желез; однако небольшое количество выделяется из других органов: почек, печени, мышц и маточных труб. Фермент имеет 2 основные формы: амилазу P-типа, секретируемую поджелудочной железой, и амилазу S-типа, секретируемую слюнными железами. При повышении амилазы в сыворотке крови целесообразно исследовать отдельно панкреатическую амилазу, чтобы убедиться, что причиной гиперамилаземии является именно поджелудочная железа. Амилаза выводится почками и ретикулоэндотелиальной системой; таким образом, ее повышение в крови может быть связано с почечной недостаточностью и заболеванием печени [10]. В связи с этим обязательно следует исследовать уровень креатинина в крови и показатели функции печени пациента.

Гиперамилаземия — это повышение уровня амилазы в сыворотке крови выше верхней границы нормы (нормальный диапазон 30–125 Ед/л). Повышение сывороточной амилазы прежде всего характерно для панкреатита, оно наблюдается примерно в 75 % случаев панкреатита. Однако острый панкреатит обычно проявляется значительным повышением показателя (в 3 и более раз) в сочетании с клиническими симптомами, такими как тошнота, рвота, боль в животе, а также изменениями в поджелудочной железе по данным визуализации: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3]. Для панкреатита характерно повышение уровня амилазы и в сыворотке крови, и в моче. Бессимптомная гиперамилаземия возможна и при других заболеваниях, таких как опухоли, инфекции (прежде всего эпидемический паротит), а также при употреблении наркотиков [13]. Причины повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке крови многочисленны и требуют углубленного и тщательного обследования пациентов для исключения целого спектра заболеваний. Основные причины повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке крови представлены в таблице.

Макроамилаземия, как уже было сказано, — редкое доброкачественное состояние. Оно характеризуется повышенным уровнем амилазы в сыворотке крови, но нормальным уровнем амилазы в моче и отсутствием других

Таблица. Причины повышения уровня амилазы и липазы в сыворотке крови
Table. Causes of increased amylase and lipase levels in blood serum

Амилаза / Amylase	Липаза / Lipase
Острый панкреатит / Acute pancreatitis	Острый панкреатит / Acute pancreatitis
Псевдокиста поджелудочной железы / Pseudocyst of pancreas	Псевдокиста поджелудочной железы / Pseudocyst of the pancreas
Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis	Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer
Билиарная болезнь / Biliary disease	Билиарная болезнь / Biliary disease
Кишечная окклюзия/субокклюзия / Intestinal occlusion/subocclusion	Кишечная окклюзия/субокклюзия / Intestinal occlusion/subocclusion
Ишемия кишечника / Intestinal ischemia	Острый аппендицит / Acute appendicitis
Перфорация кишечника / Intestinal perforation	Воспалительные заболевания кишечника / Inflammatory bowel disease
Острый аппендицит / Acute appendicitis	Почечная недостаточность / Renal failure
Внематочная беременность / Ectopic pregnancy	Алкоголизм / Alcoholism
Почечная недостаточность (клиренс креатинина <50 мл/мин) / Renal failure (creatinine clearance <50 ml/min)	Нервная анорексия/булимия / Anorexia nervosa/bulimia
Паротит / Mumps	Злокачественные новообразования / Malignant neoplasms
Макроамилаземия / Macroamylasemia	Гепатит С / Hepatitis C
Киста яичника, новообразование яичника / Ovarian cyst, ovarian neoplasm	
Карцинома легких / Lung carcinoma	
Диабетический кетоацидоз / Diabetic ketoacidosis	
ВИЧ-инфекция / HIV infection	
Травма головы / Head injury	

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

сопутствующих признаков и симптомов патологии поджелудочной железы. Макроамилаза представляет собой макромолекулярный комплекс, состоящий из амилазы, связанной с иммуноглобулином, большой размер которого препятствует почечной фильтрации [2]. Распространенность макроамилаземии составляет около 1 % среди населения в целом и 2,5 % среди людей с гиперамилаземией [1, 2]. Чаще всего она встречается среди взрослых мужчин, однако отдельные случаи были зарегистрированы у детей и новорожденных [9].

Макроамилаземия обычно протекает бессимптомно, повышение амилазы в крови чаще обнаруживают случайно при обследовании. Нередко это пациенты с болями в животе, но связь между ними и повышением амилазы в крови обычно не подтверждается. Некоторые авторы предполагают, что, возможно, боли в животе могут быть связаны с отложением молекул макроамилазы в поджелудочной железе [12], однако подтверждений этому получено не было. В литературе есть данные о сосуществовании макроамилаземии с рядом иммунопатологических заболеваний, таких как язвенный колит, болезнь Крона, гематологические злокачественные новообразования, системная красная волчанка и ревматоидный артрит [5, 7]. Наиболее часто отмечалась связь между макроамилаземией и целиакией, а также исчезновение макроамилаземии при соблюдении безглютеновой диеты [6].

Обычно макроамилаземия как причина гиперамилаземии не рассматривается при первоначальном дифференциальном диагнозе из-за ее редкости, как в случае нашего пациента. С учетом широкого спектра причин гиперамилаземии, как правило, проводится широкое дорогостоящее лабораторно-инструментальное исследование, которое не всегда оправдано. С нашей точки зрения, хотя макроамилаземия и является редким состоянием, ее следует учитывать, когда определены повышенные уровни амилазы в сыворотке при нормальных уровнях амилазы в моче и нормальной функции почек. Наше наблюдение и данные литературы показывают, что расчет отношения клиренса амилазы и креатинина — простой и экономически эффективный инструмент скрининга, который позволяет избежать ненужных, дорогостоящих и инвазивных тестов и неоправданных методов лечения.

Для диагностики макроамилаземии используют также жидкостную тонкослойную хроматографию для установления макрокомплексов амилазы с белками крови, описана также оценка тепловой чувствительности амилазы, иммунологические методы (реакция с моноклональными антителами, использование антисыворотки к иммуноглобулинам — компонентам макроамилазного комплекса). Наиболее простыми и быстрыми методами диагностики макроамилаземии являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем [8]. К сожалению, в доступных нам лабораториях ни один из перечисленных выше тестов не выполняется. По всей видимости, с аналогичной проблемой сталкиваются как отечественные [4], так и зарубежные клиницисты [11], поэтому макроамилаземия часто констатируется только на основании отсутствия клинических проявлений в сочетании со снижением отношения клиренсов амилазы и креатинина. В то же время нужно помнить, что макроамилаземия иногда может сопутствовать другим заболеваниям, в том числе заболеваниям поджелудочной железы [8]. Поэтому подозрение на макроамилаземию не отменяет необходимость дальнейшего обследования пациента для исключения патологии поджелудочной железы и поиска других возможных причин макроамилаземии (целиакии, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, заболеваний печени, ВИЧ, лимфомы, рака щитовидной железы, почечно-клеточного рака); кроме того, макроамилаземия может быть ассоциирована с синдромом Жильбера [6, 7].

Изолированная стойкая макроамилаземия не требует специального лечения. Терапия должна быть направлена на заболевание, которое ею сопровождается [2, 4, 8, 10].

Пациенты с макроамилаземией не входят в группу риска развития панкреатита. Поскольку это доброкачественный синдром, важно знать об этом состоянии, чтобы убедить пациентов не волноваться и не подвергать их ненужным обследованиям и госпитализации. Однако также важно помнить, что пациентов необходимо наблюдать в течение как минимум 1 года, прежде чем их гиперамилаземию можно будет назвать доброкачественной, поскольку в некоторых случаях рака поджелудочной железы бессимптомная гиперферментемия может быть ранним выявленным лабораторным отклонением. В этих случаях необходимо повторное визуальное обследование (КТ поджелудочной железы), исследование онкомаркеров (CA 19-9), а при появлении визуальных изменений — эндоскопическое УЗИ с тонкоигольной биопсией из подозрительного участка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение гастроэнтерологии в плановом порядке поступил мальчик 10 лет с жалобами на боли в животе 2–3 раза в неделю, избирательный аппетит (со слов мамы, ест однообразную еду, в основном макароны, гамбургеры, жареную картошку), повышение амилазы крови в течение длительного времени (последний результат биохимического анализа крови за 2 года до поступления в стационар).

В ходе сбора анамнеза удалось выяснить, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания, хронических заболеваний матери (тонзиллит, ринит, бронхиальная астма), внутриутробно отмечалась задержка роста плода III степени, хроническая внутриутробная гипоксия, плацентарная недостаточность. Роды преждевременные на 30–31-й неделе, путем кесарева сечения.

При рождении вес 1130 г, длина 39 см, окружность головы 25 см, окружность груди 22 см; родился в асфиксии, с оценкой по Апгар 6/6 баллов. С рождения состояние тяжелое, находился на искусственной вентиляции легких, в динамике рецидивирующие апноэ. В отделении реанимации и интенсивной терапии находился до 1 мес. с диагнозом: Недоношенность 30–31-я неделя. Крайняя незрелость. Последствия перенесенной церебральной гипоксии-ишемии 2, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени в форме внутренней сообщающейся гидроцефалии, симптоматической эпилепсии, псевдобульбарных нарушений, пирамидной недостаточности. Правосторонняя полисегментарная пневмония (аспирационная). Анемия недоношенных (переливание эритроцитарной массы 25.04.2011). Пупочная грыжа. Пахово-мошоночная грыжа. До 4 мес. находился на лечении в больнице, далее наблюдался амбулаторно. В 8 мес. оформлена инвалидность.

Учитывая множественные стигмы дизэмбриогенеза, ребенок неоднократно обследован генетиками. Установлен диагноз: Нанизм. Белково-энергетическая недостаточность I–II степени. Липодистрофия. Повышенный порог условной стигматизации в структуре сегментарной потери гетерозиготности (унипарентеральная дисомия) по короткому и длинному плечу хромосомы 3 и по короткому плечу хромосом 9 и 16.

С рождения отмечались плохие массо-ростовые прибавки, задержка роста, задержка психомоторного развития, гепатоспленамегалия, реактивные изменения поджелудочной железы, печени (без нарастания в динамике), гипертензионно-гидроцефальный синдром, анемия. В 5 лет по УЗИ выявлен узел щитовидной железы, в 7 лет были установлены УЗИ-признаки эктопии тимуса в правую долю щитовидной железы. Часто болеющий ребенок: частые ОРВИ, бронхиты, пневмония, отиты. Однако за последний год мать отмечает лишь 3 эпизода ОРВИ. Из инфекционных заболеваний перенес инфекционный мононуклеоз, ветряную оспу. Аллергические реакции отрицает. Операции: плановая операция по удалению правосторонней паховой грыжи. Травм не было. Наблюдается специалистами: эндокринолог, гастроэнтеролог, гематолог, кардиоревматолог, ортопед, оториноларинголог, офтальмолог, невролог.

Наследственность: родители — четвероюродные сибсы. Фенотипически здоровы. У матери аллергический ринит, бронхиальная астма, гипотиреоз, у бабушки — сахарный диабет. Отец здоров. У деда сахарный диабет. Всего у матери было 4 беременности: 1-я — данный ребенок, 2-я — замершая, 3-я — мальчик, умер в 2 мес., 4-я — мальчик, наблюдается эндокринологом с диагнозом: «задержка психомоторного развития, высокорослость».

После перенесенного инфекционного мононуклеоза в 8 лет в биохимическом анализе крови отмечается повышение амилазы общей до 235 Ед/л (норма 25–125), амилазы панкреатической до 63,5 Ед/л (норма 3–31). В 9 лет амилаза общая 214 Ед/л, амилаза панкреатическая 45 Ед/л. Альфа-амилаза мочи в пределах нормы: 96 Ед/л в 2018 г. Эластаза-1 кала в норме: 640 мкг/ЭГФЕК. По данным УЗИ признаков изменения поджелудочной железы ранее обнаружено не было. Кроме повышения амилазы крови, клинических симптомов, указывающих на развитие панкреатита, у ребенка не было.

При поступлении в стационар: вес 21 кг, рост 126 см. Отстает по росту и весу на 2 сигмы. Индекс массы тела 13,23. Дефицит веса по росту 12 %. Белково-энергетическая недостаточность I степени. Задержка роста и веса.

Состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Астеничного телосложения, пониженного питания. Кожа физиологической окраски, без инфекционной сыпи. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Зев спокойный, миндалины не увеличены, без налетов. Язык географический, умеренно обложен белым налетом. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 19 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 77 в минуту. Живот умеренно вздут, безболезненный при пальпации. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Клинических признаков поражения поджелудочной железы, а также слюнных желез не выявлено.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

- клинический анализ крови — без патологии;
- биохимический анализ крови: альфа-амилаза крови 210 ед/л, С-реактивный белок 0 мг/л, аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, глюкоза, холестерин, общий белок — в пределах нормы;
- альфа-амилаза мочи 122 Ед/л;
- копрологическая эластаза >500 мкг/г;
- уровень тиреотропного гормона, Т3, Т4 в пределах нормы;
- иммуноглобулины подкласса IgG4 0,05 г/л (норма);
- УЗИ органов брюшной полости: размеры и структура поджелудочной железы в норме, признаков патологии печени и желчных путей не обнаружено;
- МРТ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография: патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы не выявлено.

Учитывая наличие задержки роста у пациента с неверифицированным генетическим синдромом, наличие неоднократного незначительного повышения маркеров целиакии [в 2019 г. антитела к глиадину IgA 35 (норма до 12), IgG 38 (до 12), антитела к диамидированным пептидам IgA 13,887 (до 10), IgG 15,359 (до 10)], проведено генетическое обследование для исключения целиакии, в результате которого гаплотип риска целиакии HLA-DQ2/DQ8 не выявлен.

Проведена фиброгастродуоденоскопия, эндоскопически обнаружена незначительная гиперемия слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori* не обнаружен.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15485-91

На основании анамнеза и результатов лабораторных исследований: отсутствие каких-либо признаков панкреатита или аномалий поджелудочной железы и желчевыводящих путей, стойкое повышение амилазы сыворотки без повышения в моче — сделано предположение о наличии у данного пациента макроамилаземии. Было рекомендовано произвести расчет отношения клиренса амилазы и креатинина.

Расчет произведен по формуле:

Клиренс амилазы / Клиренс креатинина = (Амилаза мочи / Амилаза крови × Клиренс крови / Клиренс мочи) × 100 %.

Уровень амилазы мочи 122 Ед/л, амилазы крови 210 Ед/л, креатинин крови 26 мкмоль/л, креатинин мочи 2070 ммоль/л.

Соотношение клиренсов амилазы и креатинина составило 0,754 %. Показатель менее 1 % с большей долей вероятности может указывать на макроамизалемию.

Макроамилаземия является доброкачественным состоянием, не требующим специальной терапии, поэтому пациент был выписан с рекомендацией дальнейшего наблюдения и контроля показателей в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мальчика 10 лет с редкой хромосомной патологией и жалобами на длительное повышение общей амилазы до 235 Ед/л и панкреатической амилазы до 63,5 Ед/л, без клинических проявлений панкреатита, при нормальном уровне амилазы мочи, копрологической эластазы, проведено обследование, в ходе которого исключена патология поджелудочной железы. На основании расчета отношения клиренса амилазы и креатинина, равном 0,754 % (при норме более 1 %), сделан вывод о макроамилаземии как вероятной причине повышения амилазы в сыворотке крови.

Таким образом, целесообразно включение макроамилаземии в дифференциальный диагноз гиперамилаземии. Мы надеемся, что представленный в данной статье клинический случай приведет к лучшему распознаванию макроамилаземии у детей, тем самым ускорит постановку правильного диагноза и предотвратит ненужные диагностические мероприятия и лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования, сбор, анализ, интерпретацию данных для работы, составление и пересмотр статьи, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. Санкт-Петербург: Фолиант, 2009.

2. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Можина Т.Л. Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии // Вестник клуба панкреатологов. 2020. Т. 46, № 1. С. 12–22. EDN: IVMAIZ

3. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 3. С. 54–64. EDN: JAVOQV doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-54-64

4. Никольская К.А., Бордин Д.С., Винокурова Л.В., и др. Гиперамилаземия — всегда ли это панкреатит? // Фарматека. 2019. № 2. С. 130–135. EDN: VVYXEQ doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.130-35

5. Ягупова А.А., Корниенко Е.А., Лобода Т.Б., Фадина С.А. Новый диагноз в детской практике: аутоиммунный панкреатит // Педиатр. 2013. Т. 4, № 4. С. 48–55. EDN: QFLZEA doi: 10.17816/PED4448-55

6. Depsames R., Fireman Z., Niv E., Kopelman Y. Macroamylasemia as the first manifestation of celiac disease // Case Rep Gastroenterol. 2008. Vol. 2, N 2. P. 196–198. doi: 10.1159/000132771

7. Fujimura Y., Nishishita C., Uchida J., Iida M. Macroamylasemia associated with ulcerative colitis // J Mol Med (Berl). 1995. Vol. 73. P. 95–97. doi: 10.1007/BF00270584

8. Gallucci F., Buono R., Ferrara L., et al. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases // Adv Med Sci. 2010. Vol. 55, N 2. P. 143–145. doi: 10.2478/v10039-010-0049-9

9. Joksimovic Z., Bastac D., Pavlovic S. Macroamylasemia as a cause of hyperamylasemia in clinically unclear conditions: case report // Timoc Med Glas. 2020. Vol. 45, N 1–2. P. 68–72. doi: 10.5937/tmg2001068J
10. Lam R., Muniraj T. Hyperamylasemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
11. Šimac D.V., Špelić M. Using polyethylene glycol precipitation to confirm macroamylasemia // Acta Med Croatica. 2020. Vol. 74, N 3. P. 293–294.
12. Simac D.V., Spelic M., Devcic B., Racki S. Diagnosing macroamylasemia in unexplained hyperamylasemia // Acta Med Croatica. 2017. Vol. 71, N 1. P. 63–66.
13. Tseng Y., Luo Z., Zhang H., et al. Asymptomatic hyperamylasemia in Stevens–Johnson syndrome is associated with intestinal barrier dysfunction // Biomed Res Int. 2020. Vol. 2020. ID 3531907. doi: 10.1155/2020/3531907

REFERENCES

1. Vorontsov IM, Mazurin AV. *Propedeutics of pediatric diseases. 3rd edit*. Saint Petersburg: Foliant; 2009. (In Russ.)
2. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Lukashevich GM, Mozhyna TL. Secrets, puzzles and mysteries of macroamylasemia. *Bulletin of the Pancreatology Club*. 2020;(1):12–22. EDN: IVMAIZ
3. Minina SN, Kornienko EA, Suspitsyn EN, Imyanitov EN. The etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(3):54–64. EDN: JAVOQV doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-54-64
4. Nikolskaya KA, Bordin DS, Vinokurova LV, et al. Hyperamylasemia — is it always pancreatitis? *Farmateka*. 2019;(2):130–135. EDN: VVYXEQ doi: 10.18565/pharmateca.2019.2.130-35
5. Yagupova AA, Kornienko EA, Loboda TB, Fadina SA. New diagnosis in pediatric practice: autoimmune pancreatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(4):48–55. EDN: QFLZEA doi: 10.17816/PED4448-55
6. Depsames R, Fireman Z, Niv E, Kopelman Y. Macroamylasemia as the first manifestation of celiac disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2008;2(2):196–198. doi: 10.1159/000132771
7. Fujimura Y, Nishishita C, Uchida J, Iida M. Macroamylasemia associated with ulcerative colitis. *J Mol Med (Berl)*. 1995;73:95–97. doi: 10.1007/BF00270584
8. Gallucci F, Buono R, Ferrara L, et al. Chronic asymptomatic hyperamylasemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):143–145. doi: 10.2478/v10039-010-0049-9
9. Joksimovic Z, Bastac D, Pavlovic S. Macroamylasemia as a cause of hyperamylasemia in clinically unclear conditions: case report. *Timoc Med Glas*. 2020;45(1–2):68–72. doi: 10.5937/tmg2001068J
10. Lam R, Muniraj T. *Hyperamylasemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Šimac DV, Špelić M. Using polyethylene glycol precipitation to confirm macroamylasemia. *Acta Med Croatica*. 2020;74(3):293–294.
12. Simac DV, Spelic M, Devcic B, Racki S. Diagnosing macroamylasemia in unexplained hyperamylasemia. *Acta Med Croatica*. 2017;71(1):63–66.
13. Tseng Y, Luo Z, Zhang H, et al. Asymptomatic hyperamylasemia in Stevens-Johnson syndrome is associated with intestinal barrier dysfunction. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3531907. doi: 10.1155/2020/3531907

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Николаевна Дроздова,** канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России ; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Елена Александровна Корниенко, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Екатерина Леонидовна Моисейкова, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294;
e-mail: igumenjva@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Svetlana N. Drozdova,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia;
ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393;
e-mail: s.drozdova@mail.ru

Elena A. Kornienko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Ekaterina L. Moiseikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294;
e-mail: igumenjva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

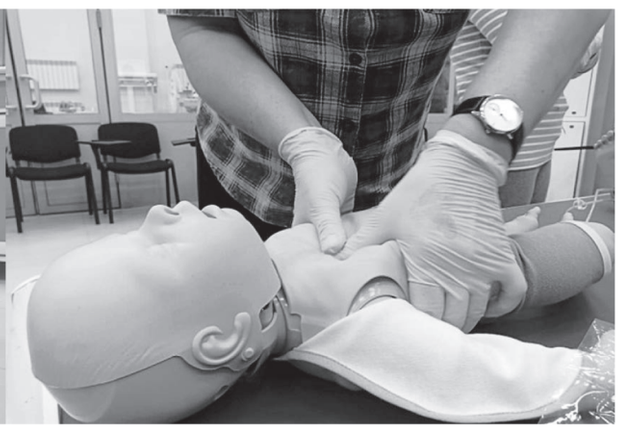
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени

Е.В. Стежкина [1, 2], Ю.А. Умеров [1], С.С. Соловьева [1], Т.А. Терехина [1], В.В. Смирнова [3]

[1] Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия;
[2] Городская детская поликлиника N° 7, Рязань, Россия;
[3] Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Муковисцидоз — системное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся поражением экзокринных желез вследствие дисфункции гена *CFTR*. Первичный дефект приводит к недостаточности всех экзокринных желез с полиорганными проявлениями, особо сильно поражаются дыхательная система, пищеварительный тракт и экзокринная часть поджелудочной железы, а также печень. Классическая базисная терапия муковисцидоза — симптоматическая. В настоящее время наиболее современной считается патогенетическая таргетная терапия с использованием CFTR-модуляторов. Наличие мутации F508del в гетерозиготном или гомозиготном состоянии является критически необходимым условием для выбора данной терапии. CFTR-модуляторы метаболизируются в печени, что заставляет принимать препараты с осторожностью при ее поражении. В статье представлен клинический случай таргетной терапии препаратом в составе ивакафтор (75 мг) + тезакафтор (25 мг) + элексакафтор (100 мг) и ивакафтор (150 мг) пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени. В клинической картине пациента отмечалось прогрессирующее мультиорганное поражение с циррозом печени с признаками портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии позволяло использовать этот препарат в качестве таргетной терапии, однако его потенциальная гепатотоксичность вызывала опасения. С другой стороны, уже имеющееся поражение печени — один из симптомов муковисцидоза, поэтому можно ожидать как минимум замедление прогрессирования поражения печени на фоне таргетной терапии. По решению консилиума в июне 2022 г. было принято решение начать таргетную терапию по жизненным показаниям. Представленный клинический случай иллюстрирует успех применения препарата у ребенка с муковисцидозом и циррозом печени, что является уникальным наблюдением. Опыт применения таргетного препарата для лечения муковисцидоза, осложненного циррозом печени, крайне скудный, поэтому для оценки его эффективности и безопасности в отдаленном периоде требуется длительное наблюдение за пациентом.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; цирроз; таргетная терапия; ивакафтор; тезакафтор; элексакафтор.

Как цитировать

Стежкина Е.В., Умеров Ю.А., Соловьева С.С., Терехина Т.А., Смирнова В.В. Клинический случай использования тройной таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным циррозом печени // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 93–102. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

Рукопись получена: 05.06.2024 **Рукопись одобрена:** 22.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

A clinical case of the triple targeted therapy in a patient with cystic fibrosis complicated with liver cirrhosis

Elena V. Stezhkina [1, 2], Yurii A. Umerov [1], Sophya S. Solovyova [1], Tatiana A. Terekhina [1], Vera V. Smirnova [3]

[1] Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;
[2] Ryazan pediatrician outpatient clinic No. 7, Ryazan, Russia;
[3] Regional Children Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a systemic autosomal recessive disease manifested by damage to the exocrine glands due to dysfunction of the *CFTR* gen. The primary defect leads to insufficiency of all exocrine glands with multiple organ manifestations, among which the respiratory system, digestive tract and exocrine parts of the pancreas, as well as the liver, are especially severely affected. Classical basic therapy for cystic fibrosis is symptomatic. Currently, the most modern is pathogenetic targeted therapy using CFTR modulators. The presence of the F508del mutation in a heterozygous or homozygous state is critical for the use of this therapy. CFTR modulators are metabolized in the liver, which makes it necessary to take drugs with caution if it is affected. The article presents a clinical case of the use of fixed targeted therapy with Ivacaftor (75 mg) + Tezacaftor (25 mg) + Elexacaftor (100 mg) and Ivacaftorin (150 mg) a patient with cystic fibrosis complicated by cirrhosis of the liver. The patient's clinical picture showed progressive multi-organ lesions with a leading clinical problem in the form of liver cirrhosis with signs of portal hypertension and hepatic failure. The presence of the F508del mutation in a heterozygous state made it possible to use fixed targeted combination, but the potential hepatotoxicity of this drug raised concerns. On the other hand, pre-existing liver damage is one of the manifestations of cystic fibrosis, so we can expect at least a slowdown in the progression of liver damage against the background of targeted therapy. By the council decision in June 2022, it was decided to start targeted therapy for vital indications. This case illustrates the success of this triple targeted combination in a child with cystic fibrosis and cirrhosis of the liver, which is a unique observation. Experience in the use of this combination for treatment of cystic fibrosis complicated by cirrhosis of the liver is extremely scarce, therefore, long-term follow-up of the patient is required to assess its efficacy and safety in the long term.

Keywords: cystic fibrosis; children; cirrhosis; targeted therapy; ivacaftor; tezacaftor; elexacaftor.

To cite this article

Stezhkina EV, Umerov YuA, Solovyova SS, Terekhina TA, Smirnova VV. A clinical case of the triple targeted therapy in a patient with cystic fibrosis complicated with liver cirrhosis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):93–102. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

Received: 05.06.2024 **Accepted:** 22.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ, также известный как кистозный фиброз) представляет собой системное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся поражением экзокринных желез вследствие дисфункции гена регулятора трансмембранной проводимости *CFTR.* Данное заболевание является самым частым среди орфанных заболеваний [6]. На сегодняшний день в мире насчитывается около 100 тыс. больных муковисцидозом. По данным национального регистра за 2020 г., в Российской Федерации проживают 3722 пациента с МВ, 2735 из которых составляют дети. Частота встречаемости МВ в России составляет 1 случай на 10 тыс. новорожденных [8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза мультилобулярного цирроза печени при МВ лежат мутации в гене *CFTR*. Первичный дефект приводит к недостаточности всех экзокринных желез с полиорганными проявлениями, среди которых особо сильно поражаются дыхательная система, пищеварительный тракт и экзокринная часть поджелудочной железы, а также печень [2, 12, 17, 19].

Продукт гена *CFTR*, белок CFTR, представляет собой АТФ-зависимый хлорный канал, выстилающий протоки желез внешней секреции, в том числе и желчевыводящих путей [11]. При снижении его функции или полном отсутствии белка CFTR в протоках всех экзокринных желез наблюдается секреция вязкой, обезвоженной слизи, приводящей к закупорке протоков, их перерастяжению, присоединению патогенной микрофлоры, хроническому воспалению, атрофии и фиброзу [2, 12, 17]. Подобный механизм предполагается и в печени. Обструкция желчных путей приводит к застою и накоплению желчных кислот, обладающих цитотоксичным действием. Продолжающееся повреждение гепатоцитов приводит к активации звездчатых клеток (перицитов), развитию фиброза печени и, в конечном итоге, к циррозу [12, 17]. Альтернативная теория патогенеза предполагает повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, вследствие чего в печень поступает большое количество бактериальных антигенов, которые вызывают воспалительную реакцию и фиброз [19].

Варианты дисфункции гена *CFTR* чрезвычайно разнообразны и, в зависимости от степени дисфункции конечного продукта, подразделяются на 6 классов.

Класс I — нарушение синтеза белка, в результате чего нарушаются процессы транскрипции и трансляции, что приводит либо к нарушению синтеза стабильного протеина, либо к продукции аномально укороченного протеина (вследствие образования стоп-кодона). Для данного класса характерны нонсенс-мутации, сдвиги рамок считывания, обусловленные делециями, инсерциями или альтернативным сплайсингом мРНК. По клинической значимости данные мутации — наиболее тяжелые и имеют неблагоприятное фенотипическое проявление.

Класс II — нарушение созревания белка. В результате мутации происходит неправильный фолдинг белка и нарушение его транспорта к апикальной поверхности клетки. Это приводит к ускорению деградации аномального протеина внутриклеточными протеазами и отсутствию/значительному уменьшению функционального белка на мембране клетки. Наиболее часто встречающаяся мутация данного класса — F508del.

Класс III — нарушение регуляции хлорного канала. Белок CFTR синтезируется и доставляется на мембрану клетки, но не отвечает на стимуляцию цАМФ и не выполняет свою функцию. Мутации III класса локализованы в регуляторном и нуклеотидсвязывающих доменах гена *CFTR.*

Класс IV — нарушение проводимости хлорного канала. Сокращается время открытия хлорного канала, что, соответственно, приводит к снижению ионного потока. Мутации данного класса затрагивают мембраносвязывающие домены.

Класс V — снижение количества функционального белка. К этому классу относятся генетические варианты, при которых либо снижен транспорт белка CFTR на поверхность клетки, либо продуцируется пониженное количество нормального транскрипта, либо снижается уровень функционального белка. Патогенные варианты этого класса нарушают механизм сплайсинга, и транскрипты образуются в результате как аберрантного, так и нормального сплайсинга.

Класс VI — снижение времени нахождения белка на поверхности клетки. Класс VI включает генетические варианты, приводящие к синтезу протеина с измененной стабильностью в результате потери 70–98 С-концевых аминокислотных остатков.

Генетические варианты I–III классов гораздо сильнее влияют на функцию белка CFTR, чем генетические варианты IV или V классов, и ассоциированы с классическим МВ. В настоящее время описано более 1500 различных мутаций при МВ [20]. Прослеживается четкая взаимосвязь генотипа и выраженности поражения поджелудочной железы; корреляция генотипа и выраженности поражения легких, печени и кишечника на сегодняшний день остается дискутабельной [16].

Классическая базисная терапия МВ является по сути симптоматической [3, 7, 9, 12] и включает диетотерапию, витаминотерапию, муколитическую терапию, методики дренирования бронхиального дерева, лечебную физкультуру, антибактериальную терапию, заместительную терапию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Единственный доступный для лечения поражения печени при МВ препарат — урсодезоксихолевая кислота [12, 19]. Она уменьшает реабсорбцию эндогенных желчных солей в кишечнике, тем самым усиливая секрецию желчи, кроме того, обладает прямым

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

гепатопротекторным действием и представляет собой один их базисных препаратов в терапии МВ.

В терминальных стадиях заболевания трансплантация жизненно важных органов является единственным решением, способным продлить жизнь больного. В большинстве случаев пациентам с МВ пересаживают легкие и печень. В списке наиболее частых причин для трансплантации легких у взрослых МВ стоит на 3-м месте (до 25 % от всех реципиентов), уступая хронической обструктивной болезни легких и легочному фиброзу, а у детей — на 1-м месте (до 65 % всех реципиентов) [7]. Показания к трансплантации легких при МВ: снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, FEV1) до 30 % от расчетного и менее; развитие легочной гипертензии при отсутствии гипоксемической дыхательной недостаточности; частое ухудшение общего состояния за счет учащения эпизодов острой дыхательной недостаточности, требующей инвазивной дыхательной поддержки; повышение антибиотикорезистентности; ухудшение нутритивного статуса при достаточной нутритивной поддержке; учащение эпизодов пневмоторакса; жизнеугрожающее легочное кровотечение [1, 7].

Показанием к трансплантации печени является цирроз печени, ведущим императивным показанием к трансплантации печени у больных МВ — прогрессирование синдрома портальной гипертензии [5]. Трансплантация печени до ухудшения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Ранняя трансплантация печени приводит к стабилизации, а в некоторых случаях — к улучшению функции легких после операции [15].

Этиологическая генно-инженерная терапия — инновация в лечении МВ [14]. Однако несмотря на ведущиеся уже более 30 лет разработки, она все еще остается терапией будущего. В настоящее время наиболее современной и эффективной является патогенетическая таргетная терапия [3, 7, 9, 13]. Она направлена на восстановление функции белка CFTR с помощью так называемых CFTR-модуляторов, которые подразделяются на 2 большие группы. Первая группа (корректоры) включает лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор, их применяют при мутации F508Del. Мутация относится ко II классу; при ней белок CFTR синтезируется, но малофункционален из-за неправильного фолдинга и быстро разрушается внутриклеточными системами контроля [10, 13]. По данным регистра в Российской Федерации, данная мутация встречается в гомозиготном состоянии у 28 % пациентов, в гетерозиготном — у 52 % [6, 8]. Другая группа (потенциаторы) представлена лишь одним веществом — ивакафтором. Его действие направлено на восстановление функциональности белка CFTR путем увеличения частоты открытия хлорного канала (мутации III–IV классов).

В настоящее время в мире используют 4 зарегистрированных комбинации корректор+модулятор (табл. 1) [13, 20]. В российских Федеральных клинических рекомендациях (ФКР) таргетная терапия МВ рекомендуется с 2021 г. [3]. Все CFTR-модуляторы метаболизируются в печени с участием системы цитохромов, что требует осторожности в приеме препаратов при ее поражении. Хотя корректировка доз при незначительной печеночной недостаточности (класс А по Child-Pugh) не требуется, она может понадобится при среднетяжелой недостаточности (класс В). В случае тяжелой печеночной недостаточности (класс С) таргетная терапия противопоказана. Побочными эффектами всех 4 препаратов также считается повышение печеночных трансаминаз, появление других симптомов ухудшения печеночной функции [18]. С учетом частого поражения печени при МВ, применение данных препаратов может быть в определенной степени затруднено [10].

В связи со сложностью принятия терапевтического решения при назначении таргетной терапии пациентам с МВ с поражением печени представленный нами клинический случай является актуальным.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., девочка, 14 лет, от 2-й беременности, 2-х родов (в семье есть старший сын отца от первого брака, 30 лет, здоров, и сын от данного брака, здоров). Масса при рождении — 2860 г. По результатам неонатального скрининга на 4-е сутки жизни иммунореактивный трипсин составил 110 мг/мл (норма — до 7 мг/мл). Повторный тест на 10-е сутки — 125 мг/мл. Проводимость пота на аппарате Nanoduct (ELITechGroup Inc., США) — 115 моль/л (норма — до 70 ммоль/л). Молекулярно-генетическое исследование выявило патогенные варианты F508Del/W1282X в компаунд гетерозиготном состоянии. Пациентка наблюдается в Областной детской клинической больнице им. Н.В. Дмитриевой Рязани и в отделении муковисцидоза в Научно-исследовательском институте детства Московской области.

В клинической картине с раннего возраста отмечается прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность I–II степени. С 5 лет после перенесенного инфекционного мононуклеоза участились обострения со стороны дыхательной системы (частые респираторные заболевания, заложенность носа), в течение дошкольного периода до 3 обострений в год с применением антибактериальной терапии (ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм], амоксициллин + [клавулановая кислота], азитромицин). Отмечалось отсутствие прибавки веса и задержка роста. В это же время зафиксирован первичный высев, а затем повторные высевы *Pseudomonas aeruginosa*, по поводу чего получала терапию: тобрамицин ингаляционно, ципрофлоксацин внутрь 21 день несколько курсов.

В 2017 г. (в возрасте 7 лет) при плановом обследовании на ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружены фиброзные изменения печени (неоднородная структура с участками повышенной эхогенности, деформация и обеднение сосудистого рисунка, деформация края печени).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

Таблица 1. Сравнительные характеристики таргетных препаратов, доступных на сегодняшний день
Table 1. Comparative characteristics of targeted drugs available today

Международное непатентованное наименование / International Nonproprietary Names	Тип модулятора / Modulator type	Регистрация в РФ / Registration in the Russian Federation	Мутация / Mutation	Возрастное ограничение / Age limit	Метаболизм / Metabolism
Ивакафтор / Ivacaftor	Потенциатор / Potentiator	Нет / No	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N или / or S549R.	С 6 лет / From age 6	В печени, с участием системы цитохромов / In the liver, with the participation of the cytochrome system (CYP3A4/5)
Ивакафтор + Тезакафтор / Ivacaftor + Tezacaftor	Потенциатор + корректор / Potentiator + corrector	Нет / No	F508del, гомозиготная или гетерозиготная* / homo- or heterozygous*	С 6 лет / From age 6	CYP3A4/5
Ивакафтор + Лумакафтор / Ivacaftor + Lumacaftor	Потенциатор + корректор / Potentiator + corrector	Да, есть в Федеральных клинических рекомендациях по муковисцидозу 2021 / Yes, in 2021 guidlines	F508del, гомозиготная / homozygous	С 6 лет / From age 6	Лумакафтор в основном выводится в неизменном виде; ивакафтор — с участием CYP3A4/5 / Lumacafluor is mainly excreted unchanged; Ivacaftor is metabolized by CYP3A4/5
Ивакафтр + Тезакафтор + Элексакафтор / Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor	Потенциатор + 2 корректора / Potentiator + two correctors	Нет / No	Хотя бы одна копия мутации F508del / At least one copy of the mutation F508del	С 6 лет / From age 6	CYP3A4/5

* Пациент должен иметь две мутации F508del или иметь по крайней мере одну, которая реагирует на комбинацию тезакафтор + ивакафтор на основании данных *in vitro* и/или клинических данных; (+) — сочетание двух препаратов.
* Means that the patient must have two copies of the F508del mutation or have at least one that responds to the tezacaftor/ivacaftor combination based on *in vitro* and/or clinical data; (+) means a combination of two drugs.

В 10 лет при очередном обострении с эпизодом кровохарканья («розовая мокрота») получен высев *Stenotrophomonas maltophilia.* Одновременно появился кожный геморрагический синдром в виде необильных петехий, периодически появляющихся на запястьях, предплечьях, а также снижение числа тромбоцитов в анализе крови и изменения в коагулограмме (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени). При имиджиагностике на магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечались прогрессирующие структурные диффузные изменения печени в виде фиброза, с наибольшим поражением правой доли. В этом же году имели место эпизоды субфебрилитета, вялости, слабости, сонливости, эпизоды головных болей по 3–5 дней с последующим снижением аппетита и потерей веса от 1,5 до 2 кг с последующим восстановлением. В 11 лет установлен диагноз «аллергический бронхолегочный аспергиллез» (IgE к *Aspergillus fumigatus* — 3,85 МЕ/мл).

Объем терапии пациентки на тот момент включал: ежедневно заместительную ферментотерапию — панкреатин 650 000 липазных единиц в сутки (10 000 ЕД — 15 капсул в сутки, 25 000 ЕД — 20 капсул в сутки); урсодезоксихолевая кислота — в дозе 750 мг/сут, ингаляции через небулайзер дорназа альфа — в дозе 5 мг/сут; 7 % гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой, маннитола; инстилляции мометазона фуроата эндоназально — в дозе 200 мкг/сут; витамины (A, E, D3, K); специализированное нутритивное питание, курсы кинезиотерапии.

При обследовании пациентки в возрасте 11 лет перед выбором таргетной терапии (июнь 2022 г.) ее рост составил 145 см (–0,06 коэффициент стандартного отклонения, Standard Deviation Score — SDS), вес 31,4 кг (–0,99 SDS),

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

индекс массы тела — 14,93 (–1,38 SDS). Девочка предъявляла жалобы на хронический кашель с гнойной мокротой, постоянную заложенность носа, слабость и боли в животе. Объективно: девочка астенического телосложения, подкожно-жировой слой выражен слабо. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, сухость губ, рецидивирующий хейлит. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Катаральных явлений нет, носом практически не дышит. Кашель влажный, глубокий, усиливается после ингаляции и дренажных упражнений. Одышки в покое нет. Зев и слизистые оболочки полости рта чистые, влажные. Грудная клетка без деформаций, перкуторно-коробочный звук. В легких: дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы влажные, разнокалиберные, двухсторонние. Частота дыхания (ЧД) — 20 в минуту, сатурация — 96 %. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 86 в минуту, артериальное давление — 100/70 мм рт. ст. Живот увеличен в размере, печень выступает на 3 см из-под реберной дуги, край плотный, бугристый. Стул 1 раз в день, оформлен.

В лабораторных анализах крови: эритроциты — $4{,}04 \times 10^{12}$/л, гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты — $7{,}91 \times 10^{9}$/л, тромбоциты — 103×10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 10 мм/ч, билирубин общий — 14,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 659 Ед/л, амилаза — 36,8 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 28 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 48 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 221 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 374 Ед/л, общий белок — 76 г/л, глюкоза — 3,91 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) — 10 мг/л, фибриноген — 2,99 г/л.

На МРТ брюшной полости картина структурных диффузных фиброзных изменений печени, увеличение размеров левой доли печени, фиброзно-липоматозные изменения поджелудочной железы, спленомегалия, малый асцит. На фиброгастродуоденоскопии — признаки пищевода Баррета: варикозное расширение вен пищевода I степени.

В динамике функции внешнего дыхания можно отметить отсутствие вентиляционных нарушений на протяжении всего наблюдаемого периода (табл. 2).

На компьютерной томографии отмечается умеренное прогрессирование бронхоэктазов в верхних долях обоих легких и признаки хронического бронхиолита (табл. 3).

На июнь 2022 г. перед проведением консилиума пациентке был поставлен следующий диагноз (табл. 4).

Ввиду неуклонного прогрессирования мультиорганного поражения (с ведущей клинической проблемой — прогрессированием цирроза печени с признаками портальной гипертензии и печеночной недостаточности), встал вопрос о дальнейшей терапии пациентки. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии позволяет использовать препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (И+Т+Э) в качестве таргетной терапии, так как именно он показан при наличии хотя бы одной мутации F508del. Однако потенциальная гепатотоксичность данного препарата вызывала опасения. Имеющееся поражение печени представляет собой одно из проявлений МВ, поэтому на фоне таргетной терапии можно ожидать как минимум замедления прогрессирования поражения печени. Решение принималось совместно с научно-консультативным отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, и по итогу консилиума в июне 2022 г. было принято решение начать таргетную терапию препаратом И+Т+Э по жизненным показаниям.

С июня 2022 г. пациентка получает таргетный препарат И+Т+Э в дозировке 100 мг элекскафтора, 50 тезакафтора, 75 мг ивакафтора утром, 150 мг ивакафтора вечером. За первые 4 мес. приема препарата общая прибавка веса составила 2,5 кг и, что немаловажно для пациента, улучшилось общее самочувствие. В первые месяцы имелись побочные реакции в виде болей в животе и учащения оформленного стула до 3–5 раз в день, боли в проекции околоносовых пазух. При контрольном обследовании в октябре 2023 г. пациент жалоб не

Таблица 2. Динамика спирометрии пациентки за период 2017–2024 гг.
Table 2. Patient's dynamics of spirometry for the period 2017–2024

Дата исследования / Date of study	Показатель, % / Index, %
2017, март / March	ЖЕЛ / VCL — 118, ОФВ1 / FEV1 — 119
2017, август / August	ЖЕЛ / VCL — 100, ОФВ1 / FEV1 — 101
2018, май / May	ЖЕЛ / VCL — 104, ОФВ1 / FEV1 — 97
2018, ноябрь / November	ЖЕЛ / VCL –107, ОФВ1 / FEV1 — 93
2019, декабрь / December	ЖЕЛ / VCL — 125, ОФВ1 / FEV1 — 125
2020, июль / July	ЖЕЛ / VCL — 117, ОФВ1 / FEV1 — 108
2021, август / August	ЖЕЛ / VCL — 96, ОФВ1 / FEV1 — 82
2022, ноябрь / November	ЖЕЛ / VCL — 107, ОФВ1 / FEV1 — 102

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с.
Note. VCL — vital capacity of the lungs; FEV1 — forced expiratory volume in 1 s.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15493-102

Таблица 3. Динамика данных компьютерной томографии пациентки за период 2016–2024 гг.
Table 3. Dynamics of the CT image of patient for the period 2016–2024

Дата / Date	Показатель / Index
2016	Бронхоэктазы верхней доли правого легкого, двухсторонний деформирующий бронхит / Bronchiectasis of the upper lobe of the right lung, bilateral deforming bronchitis
2017, март / March	Бронхоэктазы верхней доли обоих легких, бронхообструкция в S1 и S2 / Bronchiectasis of the upper lobe of both lungs, broncho-obstruction in S1 and S2
2018, февраль / February	Картина неравномерности пневматизации, признаки хронического бронхита / A picture of uneven pneumatization, signs of chronic bronchitis
2018, декабрь / December	Картина фузиформных бронхоэктазов верхней доли обоих легких (без признаков обострения). Признаки хронической обструкивной болезни легких, с явлениями бронхообструкции в S1–2 обоих легких / Picture of fusiform bronchiectasis of the upper lobe of both lungs (without signs of exacerbation). Signs of chronic obstructive pulmonary disease, with symptoms of bronchial obstruction in S1–2 of both lungs
2019, декабрь / December	Картина бронхоэктазов верхних долей обоих легких с признаками хронического обструктвного бронхита / Picture of bronchiectasis of the upper lobes of both lungs with signs of chronic obstructive bronchitis
2021, декабрь / December	Картина хронического обструктивного бронхита, бронхиолита обоих легких / Picture of chronic obstructive bronchitis, bronchiolitis of both lungs
2022, октябрь / October	Картина распространенного узелкового поражения по типу бронхиолита, признаки хронического обструктивного бронхита, что соответствует проявлениям основанного заболевания / A picture of a widespread nodular lesion of the bronchioloitis type, signs of chronic obstructive bronchitis, which corresponds to the manifestations of the underlying disease

Таблица 4. Диагноз пациентки К. в июне 2022 г.
Table 4. Diagnosis of patient K. in June 2022

Диагноз / Diagnosis	Описание диагноза / Description of diagnosis
Диагноз основной / Diagnosis	Муковисцидоз, смешанная форма, средней степени тяжести. Хронический обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0 степени. Бронхоэктазы S1–2 (D/s), S5 (D), S8, 9 (S), S10 (D/S). Хронический полипозный пансинусит. Полипэктомия в 2019. Хроническая панкреатическая недостаточность / Cystic fibrosis, mixed form, moderate severity. Chronic obstructive bronchitis. Respiratory failure, stage 0. Bronchiectasis S1–2 (D/s), S5 (D), S8, 9 (S), S10 (D/S). Chronic polyposis pansinusitis. Polypectomy in 2019. Exocrine pancreatic insufficiency
Генетический диагноз / Genetics	DelF508/W1282X*
Микробиологический диагноз / Microbiology	Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (ноябрь — декабрь 2016 г., март 2018 г.). *Aspergillus* (апрель 2017 г.). Первичный высев *Stenotrophomonas maltophilia* — август 2020 г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (ноябрь 2021 г.) / Chronic staphylococcal infection. Chronic pseudomonas infection (November – December 2016, March 2018). *Aspergillus* (April 2017). Primary seeding of *Stenotrophomonas maltophilia* — August 2020. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (November 2021)
Осложнения / Complications	Цирроз печени, портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода. Коагулопатия. Синдром холестаза / Liver cirrhosis, portal hypertension. Varicose veins of the esophagus. Coagulopathy. Cholestasis
Сопутствующий диагноз / Concomitant diseases	Хронический гастрит. Пищевод Баррета I степени БЭН I степени / Chronic gastritis. Barrett's esophagus stage I. PEU, stage I

Примечание. БЭН — белково-энергетическая недостаточность; * — мутация первого класса, приводящая к образованию стоп-кодона.
Note. PEU — Protein-energy undernutrition; * — First class mutation resulting in the formation of a stop codon.

предъявляет, состояние и самочувствие средней тяжести. Кашель редкий, после ингаляций и дренажных упражнений. В легких жесткое дыхание без хрипов. Катаральных явлений нет. ЧД — 20 в минуту, сатурация — 96 %, ЧСС — 86. Живот увеличен в размере, печень выходит на 3 см из-под реберной дуги, край плотный, бугристый. Стул оформлен.

В контрольном анализе крови: эритроциты — $3{,}977 \times 10^{12}$/л, гемоглобин — 121 г/л, лейкоциты — $4{,}30 \times 10^{9}$/л, тромбоциты — 238×10^{9}/л, СОЭ — 8 мм/ч; в биохимическом анализе крови: билирубин общий — 25,6 ммоль/л (конъюгированный 4 ммоль/л, неконъюгированный 21,6 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 973 Ед/л, амилаза — 28,9 Ед/л, АЛТ — 23,1 Ед/л, АСТ — 29,3 Ед/л,

общий белок — 65,7 г/л, альбумины — 39,5 г/л, глюкоза — 5,44 ммоль/л, СРБ — 1,1 мг/л. Переносимость препарата оценена как хорошая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует успех применения препарата И+Т+Э у ребенка в возрасте 14 лет с МВ и циррозом печени, что является уникальным наблюдением. Единственной возможностью остановить прогрессирующее мультиорганное поражение оказалась таргетная терапия. Наличие мутации F508del в гетерозиготном состоянии также позволяло использовать таргетную терапию. В качестве основного был выбран препарат И+Т+Э. В целом пациент переносит терапию хорошо, однако наличие цирроза печени поставило врачей перед непростым решением. Учитывая гепатотоксичность препарата, в данном случае необходимо использовать таргетную терапию с осторожностью. Сложность заключалась также и в том, что мировой опыт применения таргетного препарата И+Т+Э для лечения МВ, осложненного циррозом печени, крайне скудный. В связи с этим дальнейшее наблюдение за пациентом представляется крайне полезным и перспективным, так как позволит оценить эффективность и безопасность таргетной терапии в специфических условиях, и данный опыт, возможно, будет применим к другим пациентам, имеющим такую же коморбидность. Учитывая бурное развитие таргетных препаратов, исследование подобных вопросов является крайне актуальным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Венцловайте Н.Д., Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Герасимова О.А. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения // Детские инфекции. 2020. Т. 19, № 2. С. 52–57. EDN: QCBZZH doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57

2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., и др. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91, № 4. С. 106–115. EDN: PAMJSZ

3. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, и др. Клинические рекомендации РФ — Кистозный фиброз (муковисцидоз) — 2021–2022–2023. Москва, 2021. 182 с.

4. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза // Врач. 2016. № 2. С. 77–80. EDN: VQZUPR

5. Кондратьева Е.И., Цирульникова О.М., Воронкова А.Ю., и др. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 6. С. 36–47. EDN: ZTPVRH doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47

6. Красовский С.А., Адян Т.А., Амелина Е.Л., и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики // Практическая пульмонология. 2019. № 4. С. 45–49. EDN: OAECXD

7. Национальный консенсус (2-е изд.) Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. Москва: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. 356 с.

8. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, и др. 2022, 68 с.

9. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 4. С. 98–106. EDN: NEGKBM doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106

10. Gardiner A., Volovets A., Haber P., et al. ELX/TEZ/IVA use in cystic fibrosis liver disease: Is the perspective of improved lung function worth the risk? // J Cyst Fibros. 2022. Vol. 21, N 5. P. 881–884. doi: 10.1016/j.jcf.2022.06.008

11. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis // J Cyst Fibros. 2017. Vol. 16, N 2. P. 50–61. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.002

12. Debray D., Kelly D., Houwen R., et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J Cyst Fibros. 2011. Vol. 10, N 2. P. S29–S36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4

13. Bartlett J.R., Friedman K.J., Ling S.C., et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis // JAMA. 2009. Vol. 302, N 10. P. 1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295

14. Lee J.-A., Cho A., Huang E.N., et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine // J Transl Med. 2021. Vol. 19. ID 452. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4

15. Milkiewicz P., Skiba G., Kelly D., et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplanta-

tion // J Gastroenterol Hepatol. 2002. Vol. 17, N 2. P. 208–213. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02671.x
16. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes // Am J Med Genet. 2002. Vol. 111, N 1. P. 88–95. doi: 10.1002/ajmg.10461
17. Sakiani S., Kleiner D.E., Heller T., Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis // Clin Liver Dis. 2019. Vol. 32, N 2. P. 263–277. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008
18. Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J., et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre // J Cyst Fibros. 2023. Vol. 22, N 2. P. 256–262. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.007
19. Flass T., Narkewicz M.R. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis // J Cyst Fibros. 2012. Vol. 12, N 2. P. 116–124. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010
20. Zaher A., Elsaygh J., Elsori D., et al. A Review of trikafta: Triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy // Cureus. 2021. Vol. 13, N 7. ID e16144. doi: 10.7759/cureus.16144

REFERENCES

1. Ventslovayte ND, Efremova NA, Goriacheva LG, Gerasimova OA. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Children infections*. 2020;19(2):52–57. EDN: QCBZZH doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57
2. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Kusova ZA, et al. Damage to the hepatobiliary system in cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2012;91(4):106–115. (In Russ.) EDN: PAMJSZ
3. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, et al. *Clinical recommendations of the Russian Federation — Cystic fibrosis (cystic fibrosis) — 2021–2022–2023*. Moscow; 2021. 182 p. (In Russ.)
4. Kondratyeva EI. Innovative treatments for cystic fibrosis. *Vrach*. 2016;(2):77–80. EDN: VQZUPR
5. Kondratieva EI, Tsirulnikova OM, Voronkova AY, et al. Cirrhosis and liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(6): 36–47. EDN: ZTPVRH doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-36-47
6. Krasovskiy SA, Adyan TA, Amelina EL, et al. Cystic fibrosis: some issues of epidemiology and genetics. *Practical pulmonology*. 2019;(4):45–49. EDN: OAECXD
7. Kondratieva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, editors. *National Consensus (2nd ed.) Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy*. Moscow: LLC "BORGES Company"; 2018. 356 p. (In Russ.)
8. Kondratieva EI, Krasovsky SA, Starinova MA, et al editors. *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020*. 2022. 68 p. (In Russ.)
9. Chermensky AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Medical council*. 2022;16(4):98–106. EDN: NEGKBM doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106
10. Gardiner A, Volovets A, Haber P, et al. ELX/TEZ/IVA use in cystic fibrosis liver disease: Is the perspective of improved lung function worth the risk? *J Cyst Fibros*. 2022;21(5):881–884. doi: 10.1016/j.jcf.2022.06.008
11. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):50–61. doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.002
12. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S29–S36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4
13. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295
14. Lee J-A, Cho A, Huang EN, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med*. 2021;19:452. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4
15. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(2):208–213. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02671.x
16. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet*. 2002;111(1):88–95. doi: 10.1002/ajmg.10461
17. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019;32(2):263–277. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008
18. Tewkesbury DH, Athwal V, Bright-Thomas RJ, et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2023;22(2):256–262. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.007
19. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;12(2):116–124. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010
20. Zaher A, Elsaygh J, Elsori D, et al. A Review of Trikafta: Triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144

ОБ АВТОРАХ

Елена Викторовна Стежкина, канд. мед. наук, доцент,
кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0002-1806-0787;
e-mail: polus1972@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Elena V. Stezhkina, MD, PhD, Associate Professor,
Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics,
Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0002-1806-0787;
e-mail: polus1972@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Александрович Умеров,** ординатор, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; адрес: Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID: 0009-0003-6838-707X; e-mail: umerov.yura@mail.ru

Софья Сергеевна Соловьева, ординатор, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0009-0004-9778-6042; e-mail: sophya-00@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Терехина, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБО ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0003-2667-0494; eLibrary SPIN: 2304-4425; e-mail: t080280f@mail.ru

Вера Владимировна Смирнова, канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии, ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой», Рязань, Россия; ORCID: 0000-0001-8021-0267; e-mail: svera1966@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Yurij A. Umerov,** resident doctor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, address: 9,Vysokovoltnaya st., Ryazan, 390026, Russia; ORCID: 0009-0003-6838-707X; e-mail: umerov.yura@mail.ru

Sophya S. Solovyova, resident doctor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; ORCID: 0009-0004-9778-6042; e-mail: sophya-00@yandex.ru

Tatiana A. Terekhina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2667-0494; eLibrary SPIN: 2304-4425; e-mail: t080280f@mail.ru

Vera V. Smirnova, MD, PhD, Head of Pulmonology the Department, Ryazan State Children Hospital named after N.V. Dmitrieva, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0001-8021-0267; e-mail: svera1966@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

Анемия хронических больных у ребенка с выявленным впервые гипопаратиреозом

К.И. Пшеничная [1], Т.А. Мельникова [2], Н.А. Ощенкова [2], Е.В. Снегова [2], А.Д. Ситникова [1], В.В. Баранова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Анемия хронических больных является вторичным гематологическим синдромом и наиболее часто сопровождает инфекционно-воспалительные, иммунопатологические и опухолевые процессы. В патогенезе анемии участвуют различные механизмы, среди которых основное место принадлежит действию провоспалительных цитокинов. Во многих случаях имеет место развитие сидеропении, не связанной с абсолютным дефицитом железа, возникающей в результате перераспределения имеющихся в организме запасов железа. Диагностика различных видов патологии у некоторых пациентов начинается именно с выявленной анемии. Это требует комплексного обследования, исключения первичной гематологической патологии и выявления всех сопутствующих заболеваний, в том числе очагов инфекции. Приведен клинический пример мультидисциплинарного подхода в диагностике нормохромной нормоцитарной анемии, завершившейся выявлением эндокринной патологии — гипопаратиреоза, и хронических очагов инфекции Эпштейна–Барр вирусной и стрептококковой этиологии у девочки подросткового возраста. Особенность случая в том, что пациентка первично обратилась к врачу гематологу по поводу анемии легкой степени, но в процессе обследования стало очевидным, что жалобы на прогрессирующую слабость, утомляемость, тремор рук, головокружения невозможно связать с указанной гематологической патологией. Возникшие в периоде обследования спастические нарушения, тетания мышц конечностей стали поводом для диагностики метаболических нарушений: определения уровней креатинфосфокиназы, миоглобина сыворотки, электролитов крови, в том числе кальция и фосфора, а также гормонов щитовидной и паращитовидной желез. По результатам обследования установлено, что состояние девочки было вызвано выраженными метаболическими изменениями, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена в виде гипокальциемии, гиперфосфатемии, нарастающим уровнем креатинфосфокиназы, высоким показателем лактатдегидрогеназы и обусловлено эндокринной патологией. Наличие неврологической симптоматики зафиксированных с помощью магнитно-резонансного и электрокардиографического исследований изменений на фоне значительного снижения паратиреоидного гормона, гипокальциемии, нарастающего уровня креатинфосфокиназы потребовало направления пациентки в стационар с диагнозом «гипопаратиреоз». Представленный клинический случай подтверждает необходимость индивидуального, мультидисциплинарного подхода к диагностике вторичных анемических состояний, что позволит выявить патологию различных органов и систем.

Ключевые слова: анемия; обмен железа; воспаление; сидеропения; гипопаратиреоз; инфекция.

Как цитировать

Пшеничная К.И., Мельникова Т.А., Ощенкова Н.А., Снегова Е.В., Ситникова А.Д., Баранова В.В. Анемия хронических больных у ребенка с выявленным впервые гипопаратиреозом // Педиатр. 2024. Т. 15, № 4. С. 103–110. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

Рукопись получена: 11.06.2024 **Рукопись одобрена:** 25.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

Anaemia in a child with chronical disease and a newly diagnosed hypoparathyreosis

Ksenia I. Pshenichnaya [1], Tatiana A. Melnikova [2], Nadezhda A. Oshchenkova [2], Evgeniia V. Snegova [2], Anastasia D. Sitnikova [1], Valeriya V. Baranova [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Healthcare Center for Consultation and Diagnostics in Children, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Anemia of chronic patients is a secondary hematological syndrome, and most often accompanies infectious-inflammatory, immunopathological and tumor processes. The introduction discusses the importance of blood testing to assess the response of the immune and hematopoietic systems to various adverse effects. Various mechanisms are involved in the pathogenesis of anemia, among which the main place belongs to the action of proinflammatory cytokines. In many cases, sideropenia develops that is not associated with an absolute iron deficiency, but occurs as a result of the redistribution of iron reserves in the body. In some patients, diagnosis of various types of pathology begins with the detection of anemia. This requires a comprehensive examination of patients, the exclusion of primary hematological pathology and the detection of all concomitant diseases, including foci of infection. This article presents a clinical example of a multidisciplinary approach to the diagnosis of normochromic normocytic anemia, which resulted in the detection of endocrine pathology — hypoparathyroidism, and chronic foci of Epstein–Barr virus and streptococcal infection in a teenage girl. The peculiarity of the case was that the patient initially consulted a hematologist about mild anemia, but during the examination it became obvious that complaints of progressive weakness, fatigue, hand tremors, and dizziness could not be linked to the existing hematological pathology. Spastic disorders and tetany of the limb muscles that arose during the examination period became the reason for diagnosing metabolic disorders: determining creatine phosphokinase, serum myoglobin, blood electrolytes, including calcium and phosphorus, as well as hormones of the thyroid and parathyroid glands. The examination results showed that the severity of the girl's condition and neurological symptoms were caused by severe metabolic changes, phosphorus-calcium metabolism disorders in the form of hypocalcemia, hyperphosphatemia, increasing levels of creatine phosphokinase, high levels of lactate dehydrogenase, and were due to endocrine pathology. The presence of neurological symptoms, changes in magnetic resonance imaging and electrocardiogram against the background of a significant decrease in parathyroid hormone, hypocalcemia, and increasing levels of creatine phosphokinase required the patient to be referred to the hospital with a diagnosis of "Hypoparathyroidism". The presented clinical case confirms the need for an individual, multidisciplinary approach to the diagnosis of secondary anemic conditions, which will allow identifying pathology of various organs and systems.

Keywords: anemia; iron metabolism; inflammation; sideropenia; hypoparathyroidism; infection.

To cite this article

Pshenichnaya KI, Melnikova TA, Oshchenkova NA, Snegova EV, Sitnikova AD, Baranova VV. Anaemia in a child with chronical disease and a newly diagnosed hypoparathyreosis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):103–110. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

Received: 11.06.2024 **Accepted:** 25.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Клинический анализ крови отражает реакцию иммунной и кроветворной системы на различные виды воздействия, среди которых основное место принадлежит заболеваниям различной природы. Среди гематологических синдромов с большой частотой встречаются анемии — состояния, характеризующиеся снижением уровня гемоглобина, часто в сочетании со снижением количества эритроцитов в единице объема крови. В педиатрической практике, вслед за железодефицитными анемиями, второе место по частоте занимают анемии хронических больных (АХБ) — по формулировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра, представляющие собой вторичный анемический синдром смешанного генеза [1, 4, 14]. В его патогенезе принимают участие и часто сочетаются различные механизмы: действие провоспалительных цитокинов на всех этапах эритропоэза, недостаточный синтез эритропоэтина, вторичные нарушения железистого обмена, нарушения обмена микроэлементов, метастатические повреждения при онкологической патологии, токсический гемолиз и многое другое [1, 6, 8, 10, 12]. Под действием провоспалительных цитокинов существенно снижается продукция эритропоэтина, чувствительность к нему клеток эритрона. В условиях воспаления также усиливается синтез белка гепцидина гепатоцитами, что приводит к снижению всасывания железа в кишечнике и нарушает реутилизацию железа из депо. В результате наступившей сидеропении может формироваться железодефицитный эритропоэз. Неоправданное лечение пациента препаратами железа не сопровождается положительным эффектом. В этой связи лечение пациентов с анемией, выявленной на фоне других заболеваний, требует тщательного и всестороннего обследования. АХБ во многих случаях не требует самостоятельного лечения, а ее динамика определяется динамикой основного заболевания [3, 11, 13]. Разнообразие патогенетических механизмов, длительность и характер основного заболевания обусловливают возможные вариации гематологических характеристик АХБ. Анемия может иметь гипохромный характер, особенно при длительных воспалительных процессах, напоминая истинную железодефицитную анемию, но чаще всего АХБ является нормоцитарной, нормохромной, регенераторной, и имеет легкую или среднюю степень тяжести, а ее динамика тесно связана с течением основного заболевания. В некоторых случаях именно анемия является первым поводом для обращения к врачу, и в процессе обследования диагностируется основное заболевание.

В представленном клиническом наблюдении диагностический поиск был начат врачом-гематологом, поскольку поводом для первичного обращения стали изменения в клиническом анализе крови.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 15 лет, обратилась к гематологу «Консультативно-диагностического центра для детей Санкт-Петербурга» по поводу изменений в анализах крови, по направлению педиатра поликлиники в декабре 2022 г. В течение последнего года отмечала повышенную утомляемость, слабость, периодический тремор рук (спастическое состояние кистей рук было выявлено позже только при осмотре неврологом). В октябре 2022 г. наросла общая слабость, появились головокружения. В ноябре перенесла острое заболевание с фебрильной лихорадкой, изменениями в анализах крови: нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, анемия. Получала в течение недели цефиксим. В декабре самочувствие продолжало ухудшаться: общая слабость, утомляемость, головокружения усилились. Консультирована инфекционистом для исключения инфекционного мононуклеоза, была рекомендована консультация гематолога. В представленном клиническом анализе крови: эритроциты — $3{,}8 \times 10^{12}$/л, гемоглобин — 91 г/л, средний объем эритроцитов — 81,7 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 25,8 пг, ретикулоциты — 12 ‰, СОЭ 78 мм/ч. Диагностирована нормохромная, нормоцитарная, регенераторная анемия легкой степени тяжести.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от первой нормально протекавшей беременности, срочных неосложненных родов, с весом при рождении 2600 г и ростом 47 см. Период новорожденности и развитие до года протекали без особенностей, в соответствии с возрастом. После года переносила респираторные заболевания не часто — 2–3 раза в год, без осложнений. Вакцинирована по плану. Аллергических проявлений, хронических очагов инфекции ранее не отмечено. Туберкулезный анамнез не отягощен. Учится в 8-м классе школы. В семейном анамнезе онкологических, гематологических, эндокринных заболеваний нет.

При первичном осмотре отмечены жалобы на общую слабость, вялость, головокружение, сонливость. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное, кожа бледная, слизистые оболочки розовые, чистые. Гиперплазия миндалин I–II степени. Лимфоузлы шейной группы мелкие, эластичные, безболезненные, одиночный узел слева до 1 см, эластичный, подвижный. Тоны сердца отчетливые, пульс 86 уд/мин, дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. Врачом гематологом был назначен повторный анализ крови, где выявлена аналогичная картина, сохранявшаяся в дальнейшем в течение всего периода обследования до января 2023 г. — нормохромная нормоцитарная регенераторная анемия: гемоглобин (Hb) 97 г/л, — средний объем эритроцитов 84,5 фл, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах 26,6 пг, ретикулоциты (Rt) 12,5 ‰ и ускоренная СОЭ 63 мм/ч

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

с колебаниями в динамике до 28–39 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы (табл. 1).

С учетом несоответствия выраженности жалоб и умеренного характера анемии, проведено комплексное обследование и получены консультации специалистов для выявления сопутствующей патологии, очагов инфекции, активности воспаления.

Девочка была осмотрена специалистами: ЛОР-врачом диагностирован хронический тонзиллит вне обострения, хроническая, персистирующая стрептококковая инфекция; онкологом — исключена опухолевая патология; офтальмологом — выявлен застойный диск зрительного нерва справа. Пациентка получила консультацию невролога с основной жалобой на тремор рук. При осмотре отмечены также положительный симптом Труссо, неустойчивость в позе Ромберга. При слабом постукивании вызывался симптом Хвостека III степени. Во время осмотра внезапно возник приступ тетании, начавшийся с фибриллярных подергиваний в кистях рук и переросший в болезненный мышечный спазм. Кисти рук приняли положение «руки акушера», нижние конечности — положение «конская стопа». Пароксизм продолжался до 2 мин при сохраненном сознании. При целенаправленном уточнении анамнеза выяснилось, что подобные состояния в течение последнего месяца повторялись до 3–4 раз в сутки. Это послужило поводом для диагностики метаболических нарушений: определения креатинфосфокиназы (КФК), миоглобина сыворотки, электролитов крови, в том числе кальция и фосфора, а также гормонов щитовидной и паращитовидной желез. Назначены дополнительные исследования для исключения эпилепсии, а также опухолевого процесса, на что указывалось ранее.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены признаки симметричного поражения базальных ядер, характерные для приобретенных токсических или метаболических нарушений. При проведении дополнительного обследования: рентгенограмма органов грудной клетки, придаточных пазух носа, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — патологии не выявлено. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечено удлинение интервала *Q–T*, укорочение интервала *P–Q*, а в эхокардиограмме — дополнительная хорда левого желудочка. По данным УЗИ щитовидной железы выявлено уменьшение размеров при достаточном уровне гормонов в крови.

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в динамике наблюдения пациентки 15 лет
Table 1. Changing clinic blood assay indicators in a 15-year-old girl

Показатель / Parameter	Дата / Date	
	28.12.2022	03.02.2023
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л / Red blood cell, $\times 10^{12}$/L	3,6	3,6
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	97	99
Гематокрит, % / Ht, %	31	30
Средний объем эритроцитов, фл / Mean corpuscular volume, f/L	84,5	82,6
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг / Mean corpuscular hemoglobin, pG	26,4	27,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л / Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/L	313	327
Ретикулоциты, % / Rt, %	1,2	–
Лейкоциты, г/л / White blood cell, g/L	7,3	8,3
Палочкоядерные, % / Rod nuclear cells, %	2	5
Сегментоядерные, % / Segmental, %	65	69
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	0	0
Базофилы, % / Basophils, %	0	0
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	25	19
Моноциты, % / Monocytes, %	8	7
Тромбоциты, г/л / Platelets, g/L	375	310
СОЭ, мм/ч / Blood sedimentation rate, mm/h	63	39

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

По результатам лабораторных исследований в клинических анализах крови стойко сохранялась в течение всего периода обследования нормохромная нормоцитарная анемия, показатели обмена железа выявили выраженную сидеропению и, соответственно, высокий уровень ненасыщенного трансферрина при нормальных показателях ферритина сыворотки и общей железосвязывающей способности (табл. 2).

По результатам полученных измененных показателей, приведенных в табл. 3, выявлено наличие маркеров воспаления: повышение С-реактивного белка (СРБ) в сочетании с сохраняющимся ускоренным СОЭ, диспротеинемия за счет повышения уровня глобулинов, дисиммуноглобулинемия за счет повышения IgM (табл. 3).

Обращали на себя внимание повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), КФК в динамике от 2790 Ед/л до 5734 Ед/л. При исследовании водно-солевого обмена выявлена выраженная гипокальциемия и повышенный уровень фосфора крови. Выполненное в этой связи

Таблица 2. Показатели обмена железа пациентки
Table 2. Patient's indicators of Fe exchange

Показатель / Parameter	Результаты анализа / Test results 28.12.2022	Норма / Norm
Железо сыворотки, мкмоль/л Fe serum, μM/L	3,1	5,4–19,5
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л Total iron-binding capacity, μM/L	60,3	45–69
Ненасыщенная железосвязывающая способность, мкмоль/л Unsaturated iron binding capacity, μM/L	57,2	24,2–49,5
Ферритин сыворотки, мкг/л Serum ferritin, μg/L	24,8	15–120

Таблица 3. Выявленные нарушения лабораторных показателей
Table 3. Disorders in lab indicators revealed in the study

Показатель / Parameter	Дата / Date		Норма / Norm
	28.12.2022	03.02.2023	
Альбумин, % / Albumin, %	50,7	–	57,1–67,2
Глобулин, % / Globulin, %	49,3	–	32,8–42,9
Гамма-глобулин, % / Gamma globulin, %	22,3	–	9,8–16,9
Лактатдегидрогеназа, Ед/л / Lactate dehydrogenase, Unit/L	–	678	120–300
Миоглобин сыворотки, мкг/л / Serum mioglobulin, mcg/L	–	85	17–64
Креатинфосфокиназа общая, Ед/л / Creatine phosphokinase total, Unit/L	2796	5734	1–123
Креатинфосфокиназа MB, Ед/л / Creatine phosphokinase mb, Unit/L	–	134	1–25
P неорганический, ммоль/л / P, inorganic, mmol/L	–	3,18	1,02–1,79
Ca общий, ммоль/л / Ca total, mmol/L	–	1,01	2,1–2,55
Ca ионизированный, ммоль/л / Ca ion, mmol/L	–	0,57	1,22–1,38
IgA, g/L	1,55	–	0,47–2,49
IgM, g/L	2,71	–	0,15–1,88
IgG, g/L	17,71	–	7,16–17,11
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	2,6	6,7	<5

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154103-110

Таблица 4. Показатели функции щитовидной и паращитовидной желез
Table 4. Indicators of thyroid and parathyroid gland function

Показатель / Parameter	Дата / Date		Норма / Norm
	28.12.2022	03.02.2023	
Свободный Т4, нг/дл / Free T4, nG/dL	1,43	–	0,83–1,43
Тиреотропный гормон, мкМЕд/мл Thyroid stimulating hormone, mcIntUnit/mL	0,908	–	0,48–4,17
Антитела к тиреоглобулину МЕ/мл Thyreoglobulin Antibodies, IntUnit/mL	33,11	–	До 100
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл Thyroperoxidase Antibodies, IntUnit/mL	15,05	–	До 30
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathormone, pG/mL	–	5,3	13,7–98,2

определение паратиреоидного гормона обнаружило его существенное снижение (табл. 4).

Показатели функции щитовидной железы оставались в пределах нормы. В процессе обследования было подтверждено наличие стрептококковой инфекции по повышенному уровню антистрептолизина «О» (АСЛО) — 330 Ед/мл и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ): положительная реакция на антитела к капсидному белку ВЭБ по IgM, ядерным белкам по IgG, а также антитела к цитомегаловирусу по IgG. Девочке также были выполнены биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин сыворотки, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глютамилтранфераза, холестерин, щелочная фосфатаза), лабораторные исследования на предмет глистно-паразитарной инвазии (аскаридоз, токсокароз, описторхоз, трихинеллез, лямблиоз, эхинококкоз), внутриклеточные инфекции (простой герпес I и II типа, токсоплазмоз, цитомегаловирус, гепатит В, С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис; определение, кроме упомянутого ранее кальция и фосфора, также других микроэлементов: меди, магния, натрия, калия, хлора; исследование С3 и С4 компонентов комплемента. Отклонений от нормы в перечисленных исследованиях не выявлено.

По результатам проведенного обследования стало очевидным, что гематологическая патология не требует расширения гематологического обследования. Тяжесть состояния пациентки, неврологическая симптоматика, были вызваны выраженными метаболическими изменениями, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, обусловленными эндокринной патологией. Наличие неврологической симптоматики, изменений МРТ и ЭКГ на фоне значительного снижения уровня паратиреоидного гормона, гипокальциемии, нарастающего уровня КФК потребовали экстренной госпитализации в эндокринное отделение с диагнозом «гипопаратиреоз». Сопутствующие патологии — хронический тонзиллит, хроническая стрептококковая и латентная ВЭБ-инфекция. Осложнением следует считать нормохромную, нормоцитарную, регенераторную анемию.

В настоящем случае нормохромная анемия, послужившая причиной первичного обращения к гематологу, послужила поводом для обследования, в результате которого была выявлена патология, потребовавшая экстренного лечения. Диагностированный у пациентки гипопаратиреоз — редко встречающееся заболевание, характеризующееся развитием гипокальциемии, гиперфосфатемии и неврологической симптоматики (положительный симптом Хвостека, приступы тетании, симптом Труссо) [2, 5, 7]. Клиническая картина включает разнообразие симптомов поражения нервной системы, таких как чувство страха, тремор, парестезии лица, кистей, стоп, невроз, снижение памяти, сухость кожи [9, 15]. Наличие этих симптомов затрудняет диагностику, особенно в дебюте заболевания. Многие из симптомов отмечались у пациентки и, вероятнее всего, были проявлением гипопаратиреоза. Кроме того, были диагностированы хронические очаги стрептококковой и латентной ВЭБ-инфекции. Клинические проявления интоксикации, маркеры воспаления в клиническом анализе крови указывают на острый воспалительный процесс, предшествовавший обращению к гематологу. Анемию здесь надо рассматривать как следствие воспалительного процесса, который, как известно, служит одним из трех классических патогенетических механизмов развития АХБ, наряду с иммунопатологическими и опухолевыми заболеваниями [1, 3, 4]. На активный воспалительный процесс в данном случае указывали не только проявления интоксикации (лихорадка, параклинические показатели активности до обращения к гематологу), но и ускоренная СОЭ, тенденция к нейтрофилезу, повышенный уровень СРБ, ЛДГ, а также АСЛО. Повышенный в таких случаях уровень провоспалительных цитокинов определяет нарушение активности эритропоэза с развитием нормохромной нормоцитарной анемии. В то же время железо сыворотки крови на фоне инфекционно-воспалительных процессов блокируется в органах иммунной системы, и его уровень в сыворотке крови пациентки, соответственно, оказался сниженным. Наличие нормального показателя общей железосвязывающей способности свидетельствовало об отсутствии абсолютного истинного железодефицита. Псевдожелезодефицитное

состояние может приводить в дальнейшем в подобных случаях к развитию микроцитоза и гипохромии эритроцитов. Назначенная без должных оснований ферротерапия не дает положительных результатов. В нашем наблюдении сидеропения была адекватно оценена, и не рассматривалась как этиологический фактор анемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный диагностический случай наглядно подтверждает необходимость индивидуального мультидисциплинарного подхода к диагностике анемических состояний, демонстрирует принцип коллегиальности и преемственности в деятельности специалистов разного профиля независимо от того, к какому специалисту было выполнено первичное обращение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Not required.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2009. С. 330–343.

2. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения // Эндокринная хирургия. 2017. Т. 11, № 2. С. 70–80. EDN: ZIWQSP doi: 10.14341/serg2017270-80

3. Детская гематология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 24–25.

4. Арсентьев В.Г., Девяткина С.В., Думова Н.Б., и др. Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. Санкт-Петербург: Спец Лит, 2015. С. 619–629.

5. Клинические протоколы Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению врожденного гипопаратиреоза у детей / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва, 2014.

6. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М., и др. Кровь и инфекции. Москва: Триада-фарм, 2001. С. 85–87.

7. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Симакина О.В. Гипопаратиреоз // Эндокринная хирургия. 2012. Т. 6, № 3. С. 47–53. EDN: RAXAVN

8. Вейнер М.А., Кейро М.С. Секреты детской онкологии и гематологии / пер. с англ. А.Г. Румянцева. Москва, 2008. С. 14–15.

9. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 4. С. 477–492. EDN: XDMMFJ doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492

10. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.

11. Пшеничная К.И., Жиленкова Ю.И. Дифференцированная оценка показателей обмена железа при гипохромных анемиях у детей // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 27–31. EDN: VXPOUV doi: 10.17816/PED7127-31

12. Халилова Н.А., Трапезникова А.Ю., Шестакова М.Д. Железодефицитная анемия в структуре хронических заболеваний (обзор литературы) // Детская медицина Северо-Запада. 2023. Т. 11, № 3. С. 68–75. EDN: RKIBTW doi: 10.56871/CmN-W.2023.79.81.004

13. Шабалов Н.П. Детские болезни. Т. 2. Изд. 6. Санкт-Петербург: Питер, 2007. С. 288–346.

14. Руководство по гематологии. Т. 3 / под ред. А.И. Воробьева. Москва: Ньюдиамед, 2005. С. 48–402.

15. Фархутдинова Л.М., Иванова М.А., Туник В.Ф. Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 3. С. 71–75. EDN: VZTULD doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76

REFERENCES

1. Alekseev NA. *Hematology and immunology of childhood*. Saint Petersburg: Hippocrates; 2009. P. 330–343. (In Russ.)

2. Grebennikova TA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine surgery*. 2017;11(2):70–80. EDN: ZIWQSP doi: 10.14341/serg2017270-80

3. Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, editors. *Pediatric hematology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. P. 24–25. (In Russ.)

4. Arsentiev VG, Devyatkina SV, Dumova NB, et al. *Pediatrics: textbook for medical universities*. Shabalov NP, editor. Saint Petersburg: Spec Lit; 2015. P. 619–629. (In Russ.)

5. Dedov AI, Peterkova VA, editors. *Clinical protocols Ministry of Health of the Russian Federation. Federal clinical recommendations (protocols) for the diagnosis and treatment of congenital hypoparathyroidism in children*. Moscow; 2014. (In Russ.)
6. Kozinets GI, Vysotsky BB, Pogorelov VM, et al. *Blood and Infections*. Moscow: Triada-Pharm; 2001. P. 85–87. (In Russ.)
7. Kuznetsov NS, Latkina NV, Simakina OV. Hypoparathyroidism. *Endocrine surgery*. 2012;6(3):47–53. EDN: RAXAVN
8. Weiner MA, Queiroe MS. *Secrets of pediatric oncology and hematology*. Transl. from eng. Rumyantsev AG. Moscow; 2008. P. 14–15. (In Russ.)
9. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(4):477–492. EDN: XDMMFJ doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
10. Pavlov AD, Morschakova EF, Rumyantsev AG. *Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 304 p. (In Russ.)
11. Pshenichnaya KI, Zhilenkova YI. Differential evaluation of iron metabolism in children with hypochromic anemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):27–31. EDN: VXPOUV doi: 10.17816/PED7127-31
12. Khalilova NA, Trapeznikova AYu, Shestakova MD. Iron deficiency anemia in the structure of chronic diseases (literature review). *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(3):68–75. EDN: RKIBTW doi: 10.56871/CmN-W.2023.79.81.004
13. *Shabalov NP. Pediatric diseases. Vol. 2, ed. 6*. Saint Petersburg: Piter; 2007. P. 288–346. (In Russ.)
14. Vorobyev AI, editor. *Manual of hematology. Vol. 3*. Moscow: Nyudiamed; 2005. P. 48–402. (In Russ.)
15. Farkhutdinova LM, Ivanova MA, Tunik VF. Hypoparathyroidism: modern concepts and analysis of a clinical case. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):71–76. EDN: VZTULD doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-71-76

ОБ АВТОРАХ

***Ксения Ивановна Пшеничная,** д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0001-7172-7931; eLibrary SPIN: 8603-5705; e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Татьяна Алексеевна Мельникова, врач-гематолог, заведующая отделением, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-7474-7652; e-mail: tameln56@mail.ru

Надежда Анатольевна Ощенкова, врач-невролог, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-6705-6658; e-mail: nadin.suda@gmail.com

Евгения Владимировна Снегова, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением с нейрофизиологическими исследованиями, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5131-2253; e-mail: snegova.e.v@mail.ru

Анастасия Дмитриевна Ситникова, клинический ординатор, кафедра детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6117-6398; e-mail: sitnickowa.nastya24@yandex.ru

Валерия Валерьевна Баранова, клинический ординатор, кафедра детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-5932-1999; e-mail: valval2909@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Ksenia I. Pshenichnaya,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya st., 2; ORCID: 0009-0001-7172-7931; eLibrary SPIN: 8603-5705; e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Tatiana A. Melnikova, hematologist, Head of the Department, Saint Petersburg State Healthcare Center for Consultation and Diagnostics in Children, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-7474-7652; e-mail: tameln56@mail.ru

Nadezhda A. Oshchenkova, neurologist, Saint Petersburg State Healthcare Center for Consultation and Diagnostics in Children, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-6705-6658; e-mail: nadin.suda@gmail.com

Evgeniia V. Snegova, neurologist, Head of the Neurological Department with Neurophysiological Studies, Saint Petersburg State Healthcare Center for Consultation and Diagnostics in Children, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5131-2253; e-mail: snegova.e.v@mail.ru

Anastasia D. Sitnikova, clinical resident, Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6117-6398; e-mail: sitnickowa.nastya24@yandex.ru

Valeriya V. Baranova, clinical resident, Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-5932-1999; e-mail: valval2909@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154111-124

Паралич Эрба при родовой травме (Проект клинических рекомендаций)

Д.О. Иванов, А.Б. Пальчик, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

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

АННОТАЦИЯ

В статье представлен проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению паралича Эрба при родовой травме. Данные рекомендации предназначены для врачей родовспомогательных учреждений и направлены на обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений в случае родовой травмы, а также повышение качества оказания медицинской помощи пациенту. Рекомендации соответствуют последним научным данным по теме, а также содержат информацию, которая носит прикладной характер для практической деятельности. Настоящие практические рекомендации предлагаются к обсуждению общественности и в полном виде размещены на сайте Минздрава России. В рекомендациях содержится информационная справка о параличе Эрба при родовой травме, включающая в себя определение, этиологию и патогенез заболевания. Представлены три варианта классификации родового травматического поражения плечевого сплетения: по распространенности, по тяжести повреждения нервов и по выраженности пареза. Подробно рассмотрена клиническая картина заболевания. Для диагностики заболевания предлагается алгоритм физикального обследования и применение инструментальных методов исследования: магнитно-резонансной томографии, ультразвуковое, рентгенографическое и электромиографическое исследования. Даны рекомендации по консервативному лечению патологии и применению физиотерапевтических и реабилитационных методик. Предложен алгоритм действий врача и информационная справка о заболевании для информирования родителей пациента. Рекомендации приводятся с учетом уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств.

Ключевые слова: новорожденные; родовая травма; паралич Эрба; травматическое поражение плечевого сплетения; диагностика; лечение; практические рекомендации; клинические рекомендации.

Как цитировать

Иванов Д.О., Пальчик А.Б., Фомина М.Ю., Понятишин А.Е., Минин А.В. Паралич Эрба при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 4. С. 111–124. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154111-124

Рукопись получена: 27.06.2024 **Рукопись одобрена:** 17.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154111-124

Erb palsy due to birth injury (a draft of the clinical recommendations)

Dmitry O. Ivanov, Alexander B. Palchik, Maria Yu. Fomina, Andrey E. Ponyatishin, Alexey V. Minin

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

ABSTRACT

The article presents a draft of clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Erb palsy in birth injury. These recommendations are intended for physicians of maternity hospitals and are aimed at providing information support for decision-making by a doctor in the event of a birth injury, as well as improving the quality of medical care to a patient. The recommendations correspond to the latest scientific data on the topic, and also contain information that is of an applied nature for practical activities. These practical recommendations are offered for public discussion and are posted in full on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. The recommendations contain an information note on Erb palsy in birth injury, including the definition, etiology and pathogenesis of the disease. Three types of classification of generic traumatic lesions of the brachial plexus are presented: by prevalence, by severity of nerve damage and by severity of paresis. The clinical features of the disease are considered in detail. To diagnose the disease, an algorithm of physical examination is proposed, and the use of instrumental research methods: MRI, ultrasonic, X-ray and electromyographic studies. Recommendations for the conservative treatment of pathology and the use of physiotherapy and rehabilitation techniques are given. An algorithm of the doctor's actions and an information certificate about the disease are proposed to inform the patient's parents. The recommendations are given taking into account the level of credibility of the recommendations and the level of reliability of the evidence.

Keywords: neonates; birth injury; Erb palsy; traumatic lesion of the brachial plexus; diagnosis; treatment; practical recommendations, clinical recommendations.

To cite this article

Ivanov DO, Palchik AB, Fomina MYu, Ponyatishin AE, Minin AV. Erb palsy due to birth injury (a draft of the clinical recommendations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):111–124. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154111-124

Received: 27.06.2024 **Accepted:** 17.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовая травма — это повреждение органов вследствие механических причин во время родов [1, 2].

Поражение плечевого сплетения означает слабость или полный паралич мышц плечевого сплетения, то есть мышц, иннервируемых нервными корешками шейного утолщения спинного мозга (C5–C8) и корешком грудного отдела спинного мозга (Th1).

Паралич Эрба (Эрба–Дюшенна, ПЭ) заключается в слабости отведения (дельтовидной мышцы, уровень сегментарной иннервации — C5) и наружной ротации (C5), сгибания в локтевом суставе (двуглавая мышца плеча, плечелучевая мышца, C5, C6) и супинации (бицепс, супинатор, C5, C6), а также неполной степени разгибания запястья и пальцев (разгибатели запястья и длинных разгибателей пальцев C6, C7) [2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовую травму в целом разделяют на спонтанную, возникающую при обычно протекающих родах, и акушерскую, вызванную механическими действиями акушера (щипцы, тракции, пособия и др.) [1].

Родовая травма плечевого сплетения (РТПС) возникает в результате растяжения плечевого сплетения, корешки которого входят в шейный отдел спинного мозга или исходят из него. Боковая тракция, приводящая к этому поражению, может быть эндогенной вследствие биомеханики сокращения матки (чрезмерно сильное изгнание) или экзогенной (особенности прохождение головки плода через родовые пути), при этом отмечают больший вклад в травму эндогенных факторов [3].

При этом тракция затрагивает плечо при рождении головки при тазовом предлежании плода и головку при появлении плеча при головном предлежании.

Верхние корешки плечевого подвержены бóльшему поражению, однако при выраженной тракции страдают все корешки и возможен полный (тотальный) паралич.

Относительно редко встречается внутриутробное развитие повреждения плечевого сплетения вследствие аномалий положения плода или строения матки, врожденных пороков шейных позвонков, врожденных опухолей или неизвестных внутриутробных факторов [4–13].

Представленные выше механизмы вторичны по отношению к акушерским факторам и крупным размерам плода.

К акушерским факторам относят как положение плода, биомеханику, так и другие особенности процесса родов [12–19].

Аномальные внутриутробные предлежания отмечены в 56 % рождения детей с травмами плечевого сплетения: (14 % — ягодичные, 42 % — затылочные: задний и поперечный виды). При этом застревание (дистоция) плечевого сустава отмечено в 51 % родов в затылочном предлежании и 30 % — ягодичном [17, 20–24].

Паралич плечевого сплетения в 45 раз чаще отмечается у детей с массой тела при рождении более 4500 г по сравнению с новорожденными с массой тела менее 3500 г [25].

Среди факторов риска формирования РТПС выделяют внутриутробную гипоксию с депрессией плода в 44 % случаев и оценку по шкале Апгар на 1-й минуте менее 4 баллов в 39 % [20].

Мультицентровые исследования показывают, что фактором, препятствующим развитию РТПС, является кесарево сечение [26].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РТПС встречается с частотой от 0,5 до 4,0 на 1000 живорожденных [7, 27–29].

Комментарий. Показатели заболеваемости ПЭ во многом зависят от критериев постановки диагноза. В соответствии с рядом морфологических и клинических критериев [30] проявления травматического плечевого плексита отнесены к родовой травме шейного отдела спинного мозга, однако интерпретация этих как морфологических, так и клинических признаков в качестве манифестации спинальной травмы оспаривается [2].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

P14.0 — Паралич Эрба при родовой травме.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовое травматическое поражение плечевого сплетения классифицируют по распространенности: поражение верхних отделов плечевого сплетения (C5–C7: парез Эрба–Дюшенна); нижних отделов (C8–Th1: парез Клюмпке–Дежерина), тотальное поражение плечевого сплетения (C5–Th1: парез Керера) [1, 2, 30].

По течению выделяют острый период (до 3 нед.), ранний восстановительный подострый (от 3 нед. до 3 мес.), поздний восстановительный (более 3 мес.) [31, 32].

По тяжести повреждения нервов сплетения дифференцируют 5 степеней:

I (нейропраксия) — физиологическое пересечение, нет валлеровской дегенерации, базальная мембрана интактна. Транспорт по аксонам нарушен;

II (аксонотмезис) — повреждение аксонов с сохраненными поддерживающими структурами (включая эндоневрий). Наблюдается валлеровская дегенерация;

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154111-124

III степень — повреждение эндоневрия, но эпиневрий и периневрий сохранены;

IV степень — перерыв всех нервных и поддерживающих структур. Эпиневрий сохранен. Нерв обычно выглядит отечным и увеличенным;

V степень — полное пересечение нерва или дезорганизация его рубцовой тканью.

По степени тяжести пареза, вызванного родовой травмой плечевого сплетения, выделяют:

- легкий (мышечная сила по Шкале Британского медицинского совета 4 балла),
- умеренный (мышечная сила по Шкале Британского медицинского совета 3 балла),
- выраженный (мышечная сила по Шкале Британского медицинского совета 0–2 балла) [33].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У новорожденных детей с РТПС в 90 % случаев вовлечен проксимальный отдел верхней конечности, что соответствует понятию «паралича Эрба» или «распространенного» ПЭ (с развитием слабости разгибателей запястья) [7, 15, 20, 29, 34–37].

Около 10 % случаев составляет тотальный паралич, изолированный дистальный парез Клюмпке, описанный при плечевых плекситах у взрослых, у новорожденных фактически не встречается [2]. Описан 1 случай из 57 новорожденных с травмой плечевого сплетения изолированного дистального паралича [38].

Наиболее типичным является поражение корешков С5–С6 (более 50 % случаев), реже вовлекается сегмент С7 [15, 39].

При тотальном повреждении плечевого сплетения участвуют корешки, исходящие из сегментов С8–Th1.

При «распространенном» повреждении нарушена функция диафрагмы (5 % случаев), поскольку ее иннервация происходит из сегментов С3–С5 (в основном С4).

При поражении корешка Th1 возможно формирование синдрома Бернара–Горнера (СБГ) (птоз, миоз, энофтальм, нарушение образования пигмента радужки на стороне поражения) [40].

Клинические проявления РТПС заключаются в нарушении функции мышц, глубоких рефлексов и ряда рефлексов новорожденных, а также расстройств чувствительности и вегетативной иннервации. Двигательные расстройства преобладают над чувствительными (в связи с перекрытием функции сенсорных дерматомов). В 5 % случаев отмечают двухстороннее поражение [5, 15, 16, 36, 40, 41].

При ПЭ развивается слабость отведения и наружной ротации плеча, сгибания и супинации в локтевом суставе, меняющиеся по интенсивности разгибания запястья и пальцев, при сохранении отведения и внутренней ротации, разгибания и пронации локтевого сустава, сгибание запястья и пальцев (поза «чаевые официанта»). Снижен или отсутствуют бицепитальный рефлекс, I фаза рефлекса Моро, сохранен верхний хватательный рефлекс. Снижена болевая чувствительность [2]. Редко (в 3 случаях из 55) отмечен паралич диафрагмы [20].

При тотальной РТПС паралич распространяется и на внутренние мышцы кисти (из-за вовлечения корешков сегментов С8, Th1). В таких случаях отсутствует хватательный рефлекс, отмечаются более выраженные чувствительные нарушения вследствие потери перекрытия сенсорной иннервации

СБГ встречается примерно у 30 % новорожденных с тотальным поражением плечевого сплетения [15, 20, 34–36].

С РТПС у новорожденного ассоциированы другие травматические повреждения: переломы ключицы (10 %), перелом плечевой кости (10 %), подвывих плеча (5–10 %), подвывих шейного отдела позвоночника (5 %), шейная травма спинного мозга (<5 %) и паралич лицевого нерва (10 %) [15, 22, 35, 38, 42, 43].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** изучить анамнез матери, течение беременности и родов динамику состояния новорожденного ребенка с целью выявления эндо- и экзогенных факторов риска развития РТПС у новорожденного [12–19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. см. раздел 1.2.

- **Рекомендуется** описать характер и динамику состояния младенца со слов матери и обслуживающего персонала с момента рождения ребенка с целью определения течения заболевания [1, 2, 30] (см. раздел 1.2).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. см. раздел 1.2.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического новорожденного ребенка с целью выявления РТПС и определения дальнейшей тактики ведения и терапии [1, 2, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Визуальный осмотр терапевтический новорожденного с травматическим плечевым плекситом включает в себя:

- определение уровня сознания (нормальное, ступор, кома);
- определение реакции на осмотр (нормальная, возбуждение, угнетение);
- осмотр черепа (наличие экстракраниальных гематом, повреждений целостности кожи, кровоподтеков, состояние швов и родничков);
- оценку состояния нервной системы: спонтанная активность, активный (поза) и пассивный мышечный тонус, глубокие рефлексы, рефлексы новорожденных, шейно-тонические и лабиринтные рефлексы, вегетативный статус, краниальную иннервацию, наличие или отсутствие тремора и судорог (особое внимание необходимо уделить подвижности, состоянию мышечного тонуса [44, 45] и рефлекторной деятельности со стороны отделов плечевого пояса и шеи) (табл. 1);
- оценку болевой чувствительности и болевого синдрома, особенно в плечевом поясе (табл. 2);
- осмотр кожи и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, наличия степени желтухи, степени гидратации, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений, нарушение микроциркуляции;
- перкуссию и аускультацию легких и сердца, исследование пульса;
- пальпацию живота;
- осмотр наружных половых органов;
- выявление видимых пороков развития, стигм дизэмбриогнеза.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Не применимо.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с РТПС **рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шеи и верхней конечности (плечевого пояса) с целью выявления псевдоменингоцеле вследствие частичного или полного разрыва или отрыва корешков [35, 48–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Проведение МРТ зависит от возможностей медицинской организации (МО).

- Новорожденному ребенку с РТПС **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования легких с целью выявления высокого размещения диафрагмы на стороне поражения и феномена «качелей» при дополнительном поражении диафрагмального нерва [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Проведение ультразвукового исследования легких зависит от возможностей МО.

- Новорожденному ребенку с РТПС **рекомендуется** проведение электромиографии (ЭМГ) накожной после 2 нед. жизни с целью выявления денервации в виде фибрилляций [15, 34–37, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Проведение электромиографии накожной зависит от возможностей МО.

- Новорожденному ребенку с родовой травмой плечевого сплетения рекомендуется проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника, ключиц, плечевой кости, головки плечевой кости и плечевого сустава

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Medical Research Council sum score (MRCss)

Баллы / Scores	Показатели/ Parameters
0	Сокращения отсутствуют / Complete paralysis
1	Намек на сокращения / Minimal contraction
2	Активные движения при устранении силы тяжести / Active movement with gravity eliminated
3	Активные движения против силы тяжести / Weak contraction against gravity
4	Активные движения с сопротивлением / Weak contraction against gravity and resistance
4–	• незначительное сопротивление / mild resistance
4	• умеренное сопротивление / moderate resistance
4+	• значительное сопротивление / severe resistance
5	Нормальная сила / normal strength

Примечание. Показатель мышечной силы в 0 баллов означает плегию; 1–2 балла — выраженный парез; 3 балла — умеренный парез; 4 балла — легкий парез.
Note. A muscle strength score of 0 points means plegia; 1–2 points — severe paresis; 3 points — moderate paresis; 4 points — mild paresis

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств) [46, 47]
Table 2. DAN (Douleur Aigue du Nouveau-ne (Acute Newborn Pain)) [46, 47]

Показатель / Parameter	Характеристика / Evaluation	Баллы / Scores
Выражение лица / Facial expression	Спокойное / Quiet	0
	Хнычет, открывает и закрывает глаза / Whines with half-cycle closing and soft opening eyes	1
	Гримаса плача*: умеренная, эпизодическая / With a grimace of crying*: moderate, episodic	2
	Гримаса плача: умеренная / Crying grimace: moderate	3
	Гримаса практически постоянная / Grimace is almost constant	4
Движения конечностей / Limb movements	Спокойные, плавные движения / Calm or gentle movements	0
	Эпизодически беспокойство**, успокаивается / Occasionally anxiety**	1
	Умеренное беспокойство / Moderate anxiety	2
	Выраженное, постоянное беспокойство / Expressed, constant anxiety	3
Плач (неинтубированные) / Crying (unintubated)	Не плачет / Does not cry	0
	Периодические стоны / Periodic moans	1
	Периодический плач / Periodic crying	2
	Длительный плач, «завывания» / Prolonged crying, “howls”	3
Эквиваленты плача (интубированные) / Crying equivalents (intubated)	Не плачет / Does not cry	0
	Беспокойный взгляд / Restless gaze	1
	Жестикуляции, характерные для периодического плача / Gestures characteristic of periodic crying	2
	Жестикуляции, характерные для постоянного плача / Gestures characteristic of constant crying	3

Примечание: Каждый показатель оценивается от 0 до 4 баллов, при этом высчитывают сумму баллов по всем 4 показателям: 0 — отсутствие боли, 10–13 — выраженная боль. *Гримаса плача — зажмуривание глаз, насупливание бровей, напряжение носогубной складки; **беспокойство — педалирование, вытягивание и напряжение ног, пальцев, хаотичные движения рук, растопыривание пальцев.
Note: Each indicator is evaluated from 0 to 4 points, while calculating the sum of points for all 4 indicators: 0 is no pain, 10–13 is pronounced. *Crying grimace — squinting of the eyes, frowning of the eyebrows, tension of the nasolabial fold; **anxiety — pedaling, stretching and straining of the legs, fingers, chaotic hand movements, spreading fingers.

с целью исключения ассоциированных с плечевым плекситом костных изменений [1, 2, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

2.5. Иные диагностические исследования

- Новорожденному с РТПС **рекомендуется** консультация врача — детского хирурга или врача — травматолога-ортопеда при наличии сопутствующих вывихов и/или переломов ключицы и/или плеча с целью подтверждения диагноза и назначения адекватного лечения [16, 55–64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. см. раздел 1.6.

- Новорожденному ребенку с РТПС **рекомендуется** консультация врача-нейрохирурга при наличии сопутствующих вывихов, подвывихов и/или перелома шейных позвонков с целью подтверждения диагноза и назначения адекватного лечения [16, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. см. раздел 1.6.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

- Новорожденному ребенку с РТПС **рекомендуется** раннее наложение иммобилизационной повязки при переломе ключицы на уровне верхней части живота с целью предотвращения контрактур и на уровне запястья с целью стабилизации положения кисти и руки [15, 34, 36, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Иммобилизация на уровне запястья проводится наложением шин.

3.2. Хирургическое лечение

Не применимо.

3.3. Иное лечение

- Новорожденному ребенку с родовой травмой плечевого сплетения **рекомендуется** массаж верхней конечности медицинский с целью предотвращения контрактур и развития вторичных трофических нарушений [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Сроки, длительность и характер физических воздействий с целью предотвращения контрактур и развития вторичных трофических нарушений противоречивы по данным различных исследований. Массаж верхней конечности заключается в поглаживании мышц плечевых, локтевых, запястья и мелких суставов.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- Новорожденному с РТПС с 7–8-го дня жизни **рекомендуются** индивидуальные занятия при заболеваниях периферической нервной системы с целью предотвращения контрактур и развития вторичных трофических нарушений [15, 34, 36, 56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Сроки, длительность и характер физических воздействий с целью предотвращения контрактур и развития вторичных трофических нарушений противоречивы по данным различных исследований.

Индивидуальные занятия при заболеваниях периферической нервной системы вследствие РТПС включают мягкие упражнения на плечевые, локтевые, запястья и мелкие суставы с целью предотвращения контрактур и развития вторичных трофических нарушений.

- Ребенку с РТПС в возрасте старше 1 мес. **рекомендуются** реабилитационные мероприятия в виде массажа верхней конечности медицинского, лечебной физкультуры, индивидуальных занятий при заболеваниях периферической нервной системы, физиотерапии мышц плечевых, локтевых, запястья и мелких суставов с целью восстановления функций мышц и суставов плечевого пояса [2, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- **Рекомендуется** проведение профилактики РТПС за счет предотвращения латеральной тракции во время родов (см. раздел 1.2) [3, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Ребенку с РТПС **рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врачом-неврологом после 1-го месяца жизни ежемесячно с целью своевременных диагностики и лечения неврологических проявлений и осложнений поражения сплетения, а также оценки динамики восстановления активной функции мышц верхней конечности, раннего выявления формирующихся контрактур и, при необходимости, ортопедического лечения [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Ребенку с РТПС и с формированием контрактур **рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача — травматолога-ортопеда после 1-го месяца жизни ежемесячно в течение года с целью оценки динамики ранней диагностики контрактур и, при необходимости, ортопедического лечения [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

6.1. Объем и характер медицинской помощи новорожденным с РТПС соответствует нормативным документам оказания медицинской помощи новорожденным* и не требует дополнительных мер за исключением состояний, указанных в разделе 1.6.

6.2. В зависимости от уровня медицинского учреждения, характера и тяжести травмы плечевого сплетения помимо помощи, предусмотренной в пункте 6.1, необходима консультативная специализированная помощь врача-невролога, врача-нейрохирурга и врача — травматолога-ортопеда в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 921н .

* Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012 № 26377). Режим доступа https://base.garant.ru/70293290/ Дата обращения 06.11.2024.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Прогноз зависит от тяжести и степени поражения, подтвержденных клиническими неврологическими, а также МРТ- и ЭМГ-исследованиями. Вероятность полного восстановления составляет от 65 до 90 % случаев [27, 38, 39, 59–67]. Длительность восстановления занимает 12–18 мес. [38, 68].

Наиболее благоприятным прогностическим фактором является быстрое начало восстановления в первые 2–4 нед. жизни [69].

Формулировка и шифрование клинического диагноза:
- Родовая травма периферической нервной системы P14;
- P14.0 Паралич Эрба при родовой травме.

8. ВАРИАНТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТА

Поражение плечевого сплетения означает слабость или полный паралич мышц, то есть мышц, иннервируемых нервными корешками шейного утолщения спинного мозга и верхним корешком грудного отдела спинного мозга.

Травма плечевого сплетения в родах возникает в результате застревания (дистоции) плечиков в родах и растяжения плечевого сплетения.

К факторам, способствующим развитию РТПС, относят аномальные внутриутробные предлежания, особенности процесса родов, вес плода более 3500 г.

Различают травматическое поражение верхних отделов плечевого сплетения (парез Эрба–Дюшенна), выражающийся в нарушениях функций мышц плеча и части предплечья; нижних отделов (парез Клюмпке–Дежерина), проявляющийся нарушением функции мышц кисти; тотальное поражение плечевого сплетения (парез Керера).

Для подтверждения диагноза в зависимости от формы, тяжести и механизма возникновения поражения плечевого сплетения могут дополнительно понадобиться консультации ортопеда, хирурга, нейрохирурга, рентгенологическое и МРТ-исследование шейного отдела позвоночника, костей и нервно-мышечного каркаса плечевого пояса. После 2 нед. жизни возможно провести изучение биоэлектрической активности мышц плечевого пояса (ЭМГ).

Лечение РТПС заключается в ранней иммобилизации поврежденной конечности на уровне верхней части живота, наложении шин на запястье, с 7–8-го дня жизни рекомендуются мягкие упражнения на плечевые, локтевые, запястья и мелкие суставы, мягкий массаж (поглаживание) мышц плечевых, локтевых, запястья и мелких суставов. При тяжелых повреждениях корешков может потребоваться нейро- или микрохирургическое вмешательство. Полное восстановление функции отмечено в 65–90 % случаев, при этом наиболее благоприятным прогностическим фактором является быстрое начало восстановления в первые 2–4 нед. жизни. Длительность восстановления занимает 12–18 мес.

Алгоритм действия врача представлен на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных клинических признаков РТПС является ПЭ. Данное состояние встречается с частотой от 0,5 до 4,0 случаев на 1000 живорожденных Основными факторами риска возникновения ПЭ служат акушерские факторы и крупные размеры плода. Заболевание заключается в слабости отведения дельтовидной мышцы, наружной ротации сгибания и супинации в локтевом суставе, а также неполной степени разгибания запястья и пальцев. Клинические проявления выражаются в нарушении функции мышц, глубоких рефлексов и ряда рефлексов новорожденных, а также расстройств чувствительности и вегетативной иннервации. Данные нарушения могут быть верифицированы с помощью стандартных шкал (Шкалы Британского медицинского совета; Шкалы оценки острой боли; Шкалы неврологической оценки недоношенного и доношенного ребенка). Наличие и степень структурных нарушений подтверждается проведением рентгенографического, ультразвукового и МРТ-исследований. Результаты данных методов обследования служат основанием для консультаций травматолога-ортопеда, хирурга или нейрохирурга. Функциональные нарушения сплетения, нервов и мышц уточняют с помощью ЭМГ после 2-й недели жизни младенца. Верификация нейрофизиологических нарушений требует диспансерного наблюдения невролога. Среди методов лечения ПЭ доказана эффективность индивидуальных занятий при заболеваниях периферической нервной системы после 7–8-го дней жизни. Указанная последовательность врачебных мероприятий представлена в виде алгоритма действий врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

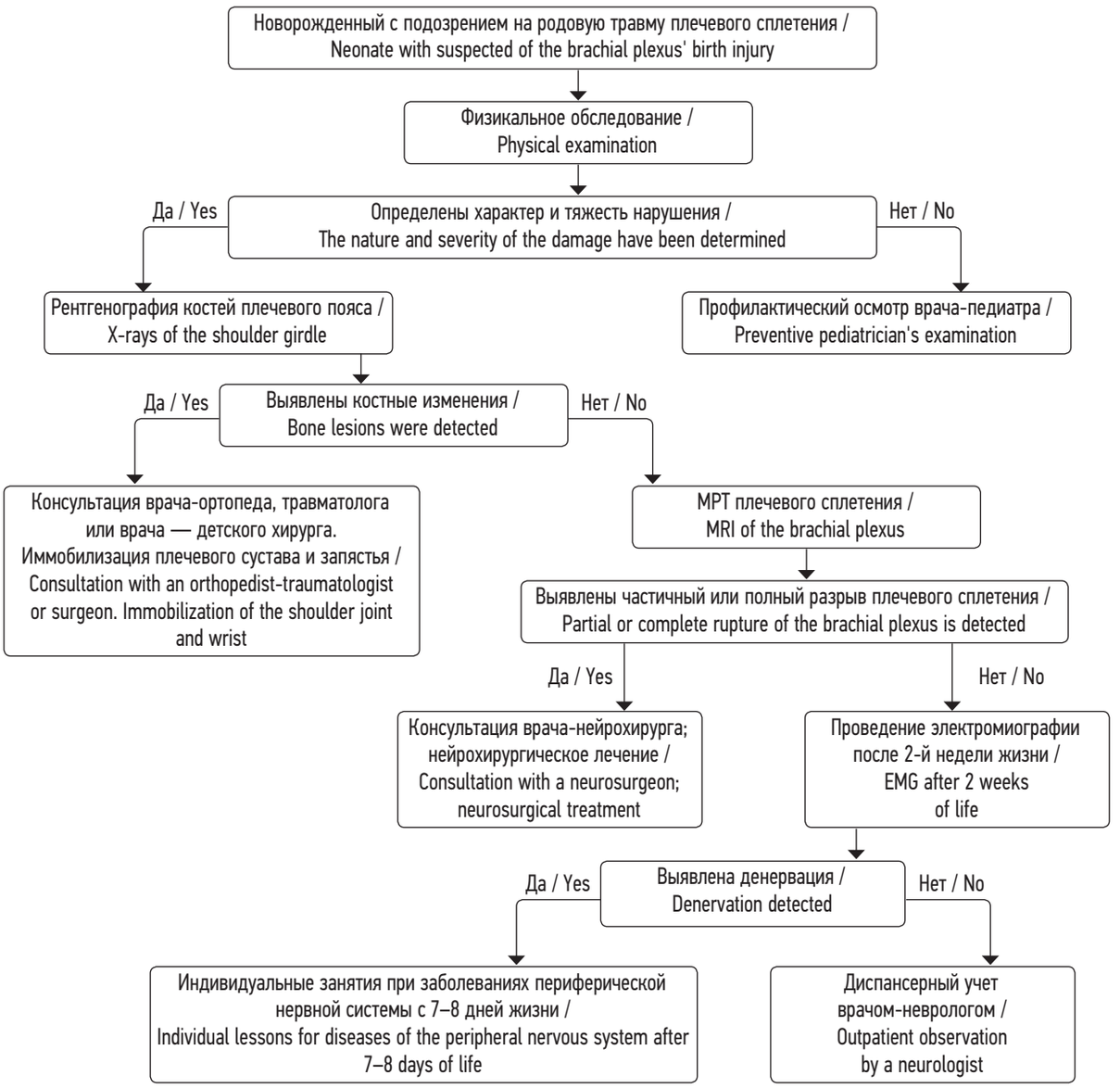


Рисунок. Алгоритм действий врача
Figure. Physician's action algorithm

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власюк В.В., Иванов Д.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению родовой травмы (проект). РАСПМ, 2016. 28 с.
2. Volpe J.J., El-Dib M. Chapter 40 — Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. В кн.: Volpe J.B., editor. Volpe's neurology of the newborn, 7th ed. Elsevier, 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1
3. Gonik B., Walker A.M., Grimm M. Mathematic modeling of forces associated with shoulder dystonia: a comparison of endogenous and exogenous sources // Am J Obstet Gynecol. 2000. Vol. 182, N 3. 689–691. doi: 10.1067/mob.2000.104214
4. Gherman R.B., Ouzounian J.G., Goodwin T.M. Brachial plexus palsy: An in utero injury? // Am J Obstet Gynecol. 1999. Vol. 180, N 5. P. 1303–1307. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70633-2
5. Zafeiriou D.I., Psychogiou K. Obstetrical brachial plexus palsy // Pediatr Neurol. 2008. Vol. 38, N 4. P. 235–242. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.013

6. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on neonatal brachial plexus palsy. Executive summary: neonatal brachial plexus palsy // Obstet Gynecol. 2014. Vol. 123, N 4. P. 902–904. doi: 10.1097/01.AOG.0000445582.43112.9a
7. Govindan M., Burrows H.L. Neonatal brachial plexus injury // Pediatr Rev. 2019. Vol. 40, N 9. P. 494–496. doi: 10.1542/pir.2018-0113
8. Gherman R.B., Goodwin T.M., Ouzounian J.G., et al. Brachial plexus palsy associated with cesarean section: An in utero injury? // Am J Obstet Gynecol. 1997. Vol. 177, N 5. P. 1162–1164. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70034-6
9. Alfonso I., Papazian O., Shuhaiber H., et al. Intrauterine shoulder weakness and obstetric brachial plexus palsy // Pediatr Neurol. 2004. Vol. 31, N 3. P. 225–227. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.010
10. Alfonso I., Diaz-Arca G., Alfonso D.T., et al. Fetal deformations: A risk factor for obstetrical brachial plexus palsy? // Pediatr Neurol. 2006. Vol. 35, N 4. P. 246–249. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.011
11. Tierney T.S., Tierney B.J., Rosenberg A.E., et al. Infantile myofibromatosis: a nontraumatic cause of neonatal brachial plexus palsy // Pediatr Neurol. 2008. Vol. 39, N 4. P. 276–278. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.009
12. Torki M., Barton L., Miller D.A., Ouzounian J.G. Severe brachial plexus palsy in women without shoulder dystocia // Obstet Gynecol. 2012. Vol. 120, N 3. P. 539–541. doi: 10.1097/AOG.0b013e318264f644
13. Ouzounian J.G. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy // Semin Perinatol. 2014. Vol. 38, N 4. P. 219–221. doi: 10.1053/j.semperi.2014.04.008
14. Levine M.G., Holroyde J., Woods J.R., et al. Birth trauma: Incidence and predisposing factors // Obstet Gynecol. 1984. Vol. 63, N 6. P. 792–795.
15. Eng G.D. Brachial plexus palsy in newborn infants // Pediatrics. 1971. Vol. 48, N 1. P. 18–28. doi: 10.1542/peds.48.1.18
16. Ubachs J.M.H., Slooff A.C.J., Peters L.L.H. Obstetric antecedents of surgically treated obstetric brachial plexus injuries // Br J Obstet Gynaecol. 1995. Vol. 102, N 10. P. 813–817. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10848.x
17. Gherman R.B., Ouzounian J.G., Satin A.J., et al. A comparison of shoulder dystocia-associated transient and permanent brachial plexus palsies // Obstet Gynecol. 2003. Vol. 102, N 3. P. 544–548. doi: 10.1097/00006250-200309000-00021
18. Mollberg M., Lagerkvist A.-L., Johansson U., et al. Comparison in obstetric management on infants with transient and persistent obstetric brachial plexus palsy // J Child Neurol. 2008. Vol. 23, N 12. P. 1424–1432. doi: 10.1177/0883073808320620
19. Van der Looven R., Coupe A.M. Constraint-induced movement therapy for children with neonatal brachial plexus palsy // Dev Med Child Neurol. 2021. Vol. 63, N 5. P. 495–495. doi: 10.1111/dmcn.14845
20. Gordon M., Rich H., Deutschberger J., Green M. The immediate and long-term outcome of obstetric birth trauma. I. Brachial plexus paralysis // Am J Obstet Gynecol. 1973. Vol. 117, N 1. P. 51–56. doi: 10.1016/0002-9378(73)90727-8
21. Nocon J.J., Mckenzie D.K., Thomas L.J., Hansell R.S. Shoulder dystocia: An analysis of risks and obstetric maneuvers // Am J Obstet Gynecol. 1993. Vol. 168, N 6. P. 1732–1739. doi: 10.1016/0002-9378(93)90684-B
22. Chauhan S.P., Rose C.H., Gherman R.B., et al. Brachial plexus injury: A 23-year experience from a tertiary center // Am J Obstet Gynceol. 2005. Vol. 192, N 6. P. 1795–1802. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.060
23. Walsh J.M., Kandamany N., Ni Shuibhne N., et al. Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades // Am J Obstet Gynecol. 2011. Vol. 204, N 4. P. 324.e1–324.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.020
24. Grobman W.A., Miller D., Burke C., et al. Outcomes associated with introduction of a shoulder dystocia protocol // Am J Obstet Gynecol. 2011. Vol. 205, N 6. P. 513–517. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.002
25. Bager B. Perinatally acquired brachial plexus palsy — a persisting challenge // Acta Paediatrica. 1997. Vol. 86, N 11. P. 1214–1219. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14849.x
26. Van der Looven R., Le Roy L., Tanghe E., et al. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy: a systematic review and meta-analysis // Dev Med Child Neurol. 2020. Vol. 62, N 6. P. 673–683. doi: 10.1111/dmcn.14381
27. Coroneos C.J., Voineskos S.H., Christakis M.K., et al. Obstetrical brachial plexus injury (OBPI): Canada's national clinical practice guideline // BMJ Open. 2017. Vol. 7, N 1. ID e014141. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014141
28. Johnson G.J., Denning S., Clark S.L., Davidson C. Pathophysiologic origins of brachial plexus injury // Obstet Gynecol. 2020. Vol. 136, N 4. P. 725–730. doi: 10.1097/AOG. 0000000000004013
29. Pulos N., Shaughnessy W.J., Spinner R.J., Shin A.Y. Brachial plexus birth injuries: A critical analysis review // JBJS Rev. 2021. Vol. 9, N 6. ID e20.00004. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00004
30. Ратнер А. Ю. Родовые повреждения спинного мозга у детей. Казань: Изд-во Казанского университета. 1978, 216 с.
31. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Травмы периферических нервов. Казахстан, 2017.
32. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function // Brain. 1951. Vol. 74, N 4. P. 491–516. doi: 10.1093/brain/74.4.491
33. Medical Research Counsil. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Her Majesty's Stationery Office. London, 1976. 70 p.
34. Molnar G.E. Brachial plexus injury in the newborn infant // Pediatr Rev. 1984. Vol. 6, N 4. P. 110–115. doi: 10.1542/pir.6.4.110
35. Evans-Jones G., Kay S.P.J., Weindling A.M., et al. Congenital brachial palsy: incidence, causes, and outcome in the United Kingdom and Republic of Ireland // Arch Dis Childh. 2003. Vol. 88, N 3. P. 185–189. doi: 10.1136/fn.88.3.F185
36. Eng G.D., Binder H., Getson P., O'Donnell R. Obstetrical brachial plexus palsy (OBPP) outcome with conservative management // Muscle Nerve. 1996. Vol. 19, N 7. P. 884–891. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<884::AID-MUS11>3.0.CO;2-J
37. Yilmaz K., Caliskan M., Oge E., et al. Clinical assessment, MRI, and EMG in congenital brachial plexus palsy // Pediatr Neurol. 1999. Vol. 21, N 4. P. 705–710. doi: 10.1016/S0887-8994(99)00073-9
38. Al-Rajeh S., Corea J.R., Al-Sibai M.H., et al. Congenital brachial palsy in the eastern province of Saudi Arabia // J Child Neurol. 1990. Vol. 5, N 1. P. 35–38. doi: 10.1177/088307389000500108
39. Jones H.R. Jr., Ryan M.M. Radiculopathies and plexopathies. В кн.: Darras B.T., Jones H.R. Jr., Ryan M.M., deVivo D.C., editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence a clinician's approach. 2nd edit. San Diego: Academic Press, 2015. P. 199–224. doi: 10.1016/B978-0-12-417044-5.00012-3

40. Ford F.R. Diseases of the nervous system in infancy, childhood, and adolescence // Arch Dis Child. 1960. Vol. 35, N 184. P. 628–629. doi: 10.1097/00007611-196009000-00037
41. Daw E. Hyperextension of the head in breech presentation // Am J Obstet Gynecol. 1974. Vol. 119, N 4. P. 564–565. doi: 10.1016/0002-9378(74)90222-1
42. Koshinski J.L., Russo S.A., Zlotolow D.A. Brachial plexus birth injury: a review of neurology literature assessing variability and current recommendations // Pediatr Neurol. 2022. Vol. 136. P. 35–42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.07.009
43. Wall L.B., Mills J.K., Leveno K., et al. Incidence and prognosis of neonatal brachial plexus palsy with and without clavicle fractures // Obstet Gynecol. 2014. Vol. 123, N 6. P. 1288–1293. doi: 10.1097/AOG.0000000000000207
44. Dubowitz L.M.S., Dubowitz V., Mercuri E. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant. Clinics in developmental medicine. N 148. London: MacKeith Press, 1999. 155 p.
45. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. Москва: МЕДПРЕСС-информ, 2021. 472 с.
46. Carbajal R., Paupe A., Hoenn E., et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants // Arch Pedaiatr. 1997. Vol. 4, N 7. P. 623–628. doi: 10.1016/S0929-693X(97)83360-X
47. Пальчик А.Б., Бочкарева С.А., Шабалов Н.П., и др. Боль у новорожденных и грудных детей. Методические рекомендации МЗ РФ. Санкт-Петербург, 2015. 27 с.
48. Кишкун А.А. Лабораторные исследования в неонатологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 592 с.
49. Francel P.C., Koby M., Park T.S., et al. Fast spin-echo magnetic resonance imaging for radiological assessment of neonatal brachial plexus injury // J Neurosurg. 1995. Vol. 83, N 3. P. 461–466. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0461
50. Miller S.F., Glasier C.M., Griebel M.L., Boop F.A. Brachial plexopathy in infants after traumatic delivery: Evaluation with MR Imaging // Radiology. 1993. Vol. 189, N 2. P. 481–484. doi: 10.1148/radiology.189.2.8210376
51. Tse R., Nixon J.N., Iyer R.S., et al. The diagnostic value of CT myelography, MR myelography, and both in neonatal brachial plexus palsy // AJNR Am J Neuroradiol. 2014. Vol. 35, N 7. P. 1425–1432. doi: 10.3174/ajnr.A3878
52. Somashekar D., Yang L.J., Ibrahim M., Parmar H.A. Highresolution MRI evaluation of neonatal brachial plexus palsy: A promising alternative to traditional CT myelography // AJNR Am J Neuroradiol. 2014. Vol. 35, N 6. P. 1209–1213. doi: 10.3174/ajnr.A3820
53. Grahn P., Poyhia T., Sommarhem A., Nietosvaara Y. Clinical significance of cervical MRI in brachial plexus birth injury // Acta Orthop. 2019. Vol. 90, N 2. P. 111–118. doi: 10.1080/17453674.2018.1562621
54. Smith B.W., Chang K.W.C., Parmar H.A., et al. MRI evaluation of nerve root avulsion in neonatal brachial plexus palsy: understanding the presence of isolated dorsal/ventral rootlet disruption // J Neurosurg Pediatr. 2021. Vol. 27, N 5. P. 589–593. doi: 10.3171/2020.9. PEDS20326
55. Paradiso G., Granana N., Maza E. Prenatal brachial plexus paralysis // Neurology. 1997. Vol. 49, N 1. P. 261–262. doi: 10.1212/WNL.49.1.261
56. Yang L.J.-S. Neonatal brachial plexus palsy-management and prognostic factors // Semin Perinatol. 2014. Vol. 38, N 4. P. 222–234. doi: 10.1053/j.semperi.2014.04.009
57. Soldado F., Fontecha C.G., Marotta M., et al. The role of muscle imbalance in the pathogenesis of shoulder contracture after neonatal brachial plexus palsy: a study in a rat model // J Shoulder Elbow Surg. 2014. Vol. 23, N 7. P. 1003–1009. doi: 10.1016/j.jse.2013.09.031
58. Крюкова И.А., Хусаинов Н.О., Баиндурашвили А.Г., и др. Рекомендательный протокол оказания медицинской помощи при родовой травме плечевого сплетения у детей первых месяцев жизни // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2016. Т. 4, № 1. С. 72–77. EDN: VTQYDL doi: 10.17816/PTORS4172-77
59. Sundholm L.K., Eliasson A.-C., Forssberg H. Obstetric brachial plexus injuries: assessment protocol and functional outcome at age 5 years // Dev Med Child Neurol. 1998. Vol. 40, N 1. P. 4–11. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15350.x
60. Strombeck C., Krumlinde-Sundholm L., Forssberg H. Functional outcome at 5 years in children with obstetrical brachial plexus palsy with and without microsurgical reconstruction // Dev Med Child Neurol. 2000. Vol. 42, N 3. P. 148–157. doi: 10.1111/j.1469-8749.2000.tb00062.x
61. Noetzel M.J., Park T.S., Robinson S., Kaufman B. Prospective study of recovery following neonatal brachial plexus injury // J Child Neurol. 2001. Vol. 16, N 7. P. 488–492. doi: 10.1177/088307380101600705
62. Hoeksma A.F., ter Steeg A.M., Nelissen R.G., et al. Neurological recovery in obstetric brachial plexus injuries: an historical cohort study // Dev Med Child Neurol. 2004. Vol. 46, N 2. P. 76–83. doi: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00455.x
63. Smith N.C., Rowan P., Benson L.J., et al. Neonatal brachial plexus palsy. Outcome of absent biceps function at three months of age // J Bone Joint Surg Am. 2004. Vol. 86-A, N 10. P. 2163–2170. doi: 10.2106/00004623-200410000-00006
64. Grossman J.A. Early operative intervention for selected cases of brachial plexus birth injury // Arch Neurol. 2006. Vol. 63, N 7. P. 1031–1032. doi: 10.1001/archneur.63.7.1031
65. Strombeck C., Krumlinde-Sundholm L., Remahl S., Sejersen T. Long-term follow-up of children with obstetric brachial plexus palsy. I: functional aspects // Dev Med Child Neurol. 2007. Vol. 49, N 3. P. 198–203. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00198.x
66. Strombeck C., Remahl S., Krumlinde-Sundholm L., Sejersen T. Long-term follow-up of children with obstetric brachial plexus palsy. II: neurophysiological aspects // Dev Med Child Neurol. 2007. Vol. 49, N 3. P. 204–209. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00204.x
67. Ali Z.S., Bakar D., Li Y.R., et al. Utility of delayed surgical repair of neonatal brachial plexus palsy // J Neurosurg Pediatr. 2014. Vol. 13, N 4. P. 462–470. doi: 10.3171/2013.12.PEDS13382
68. Lagerkvist A.-L., Johansson U., Johansson A., et al. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery, and residual impairment at 18 months of age // Dev Med Child Neurol. 2010. Vol. 52, N 6. P. 529–534. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03479.x
69. Bennett G.C., Harrold A.J. Prognosis and early management of birth injuries to the brachial plexus // Brit Med J. 1976. Vol. 1. ID 1520. doi: 10.1136/bmj.1.6024.1520

REFERENCES

1. Vlasiuk VV, Ivanov DO. *Clinical recommendations on diagnosis and treatment of birth trauma (draft)*. RASPM; 2016. 28 p. (In Russ.)
2. Volpe JJ, El-Dib M. Chapter 40 — Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. In: Volpe JB, editor. *Volpe's neurology of the newborn, 7th edit*. Elsevier; 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1
3. Gonik B, Walker AM, Grimm M. Mathematic modeling of forces associated with shoulder dystonia: a comparison of endogenous and exogenous sources. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(3):689–691. doi: 10.1067/mob.2000.104214
4. Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Brachial plexus palsy: An in utero injury? *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1303–1307. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70633-2
5. Zafeiriou DI, Psychogiou K. Obstetrical brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol*. 2008;38(4):235–242. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.013
6. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on neonatal brachial plexus palsy. Executive summary: neonatal brachial plexus palsy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):902–904. doi: 10.1097/01.AOG.0000445582.43112.9a
7. Govindan M, Burrows HL. Neonatal brachial plexus injury. *Pediatr Rev*. 2019;40(9):494–496. doi: 10.1542/pir.2018-0113
8. Gherman RB, Goodwin TM, Ouzounian JG, et al. Brachial plexus palsy associated with cesarean section: An in utero injury? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1162–1164. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70034-6
9. Alfonso I, Papazian O, Shuhaiber H, et al. Intrauterine shoulder weakness and obstetric brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol*. 2004;31(3):225–227. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.02.010
10. Alfonso I, Diaz-Arca G, Alfonso DT, et al. Fetal deformations: A risk factor for obstetrical brachial plexus palsy? *Pediatr Neurol*. 2006;35(4):246–249. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.011
11. Tierney TS, Tierney BJ, Rosenberg AE, et al. Infantile myofibromatosis: a nontraumatic cause of neonatal brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol*. 2008;39(4):276–278. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.009
12. Torki M, Barton L, Miller DA, Ouzounian J.G. Severe brachial plexus palsy in women without shoulder dystocia. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):539–541. doi: 10.1097/AOG.0b013e318264f644
13. Ouzounian JG. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy. *Semin Perinatol*. 2014;38(4):219–221. doi: 10.1053/j.semperi.2014.04.008
14. Levine MG, Holroyde J, Woods JR, et al. Birth trauma: Incidence and predisposing factors. *Obstet Gynecol*. 1984;63(6):792–795.
15. Eng GD. Brachial plexus palsy in newborn infants. *Pediatrics*. 1971;48(1):18–28. doi: 10.1542/peds.48.1.18
16. Ubachs JMH, Slooff ACJ, Peters LLH. Obstetric antecedents of surgically treated obstetric brachial plexus injuries. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(10):813–817. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10848.x
17. Gherman RB, Ouzounian JG, Satin AJ, et al. A comparison of shoulder dystocia-associated transient and permanent brachial plexus palsies. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):544–548. doi: 10.1097/00006250-200309000-00021
18. Mollberg M, Lagerkvist A-L, Johansson U, et al. Comparison in obstetric management on infants with transient and persistent obstetric brachial plexus palsy. *J Child Neurol*. 2008;23(12):1424–1432. doi: 10.1177/0883073808320620
19. Van der Looven R, Coupe AM. Constraint-induced movement therapy for children with neonatal brachial plexus palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(5):495–495. doi: 10.1111/dmcn.14845
20. Gordon M, Rich H, Deutschberger J, Green M. The immediate and long-term outcome of obstetric birth trauma. I. Brachial plexus paralysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(1):51–56. doi: 10.1016/0002-9378(73)90727-8
21. Nocon JJ, Mckenzie DK, Thomas LJ, Hansell RS. Shoulder dystocia: An analysis of risks and obstetric maneuvers. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(6):1732–1739. doi: 10.1016/0002-9378(93)90684-B
22. Chauhan SP, Rose CH, Gherman RB, et al. Brachial plexus injury: A 23-year experience from a tertiary center. *Am J Obstet Gynceol*. 2005;192(6):1795–1802. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.060
23. Walsh JM, Kandamany N, Ni Shuibhne N, et al. Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):324.e1–324.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.020
24. Grobman WA, Miller D, Burke C, et al. Outcomes associated with introduction of a shoulder dystocia protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):513–517. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.002
25. Bager B. Perinatally acquired brachial plexus palsy — a persisting challenge. *Acta Paediatrica*. 1997;86(11):1214–1219. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14849.x
26. Van der Looven R, Le Roy L, Tanghe E, et al. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy: a systematic review and metaanalysis. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(6):673–683. doi: 10.1111/dmcn.14381
27. Coroneos CJ, Voineskos SH, Christakis MK, et al. Obstetrical brachial plexus injury (OBPI): Canada's national clinical practice guideline. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014141. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014141
28. Johnson GJ, Denning S, Clark SL, Davidson C. Pathophysiologic origins of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):725–730. doi: 10.1097/AOG. 0000000000004013
29. Pulos N, Shaughnessy WJ, Spinner RJ, Shin AY. Brachial plexus birth injuries: A critical analysis review. *JBJS Rev*. 2021;9(6):e20.00004. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00004
30. Ratner AYu. *Birth injuries of the spinal cord in children*. Kazan: Kazan University Publishing House; 1978, 216 p. (In Russ.)
31. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *Traumas of peripheral nerves*. Kazakhstan; 2017. (In Russ.)
32. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491–516. doi: 10.1093/brain/74.4.491
33. Medical Research Counsil. *Aids to the examination of the peripheral nervous system*. Her Majesty's Stationery Office. London; 1976. 70 p.
34. Molnar GE. Brachial plexus injury in the newborn infant. *Pediatr Rev*. 1984;6(4):110–115. doi: 10.1542/pir.6.4.110
35. Evans-Jones G, Kay SPJ, Weindling AM, et al. Congenital brachial palsy: incidence, causes, and outcome in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Arch Dis Childh*. 2003;88(3):185–189. doi: 10.1136/fn.88.3.F185
36. Eng GD, Binder H, Getson P, O'Donnell R. Obstetrical brachial plexus palsy (OBPP) outcome with conservative management. *Muscle Nerve*. 1996;19(7):884–891. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<884::AID-MUS11>3.0.CO;2-J

37. Yilmaz K, Caliskan M, Oge E, et al. Clinical assessment, MRI, and EMG in congenital brachial plexus palsy. *Pediatr Neurol*. 1999;21(4):705–710. doi: 10.1016/S0887-8994(99)00073-9
38. Al-Rajeh S, Corea JR, Al-Sibai MH, et al. Congenital brachial palsy in the eastern province of Saudi Arabia. *J Child Neurol*. 1990;5(1): 35–38. doi: 10.1177/088307389000500108
39. Jones HR Jr, Ryan MM. Radiculopathies and plexopathies. In: Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, deVivo DC, editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence a clinician's approach. 2nd edit*. San Diego: Academic Press; 2015. P. 199–224. doi: 10.1016/B978-0-12-417044-5.00012-3
40. Ford FR. Diseases of the nervous system in infancy, childhood, and adolescence. *Arch Dis Child*. 1960;35(184):628–629. doi: 10.1097/00007611-196009000-00037
41. Daw E. Hyperextension of the head in breech presentation. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;119(4):564–565. doi: 10.1016/0002-9378(74)90222-1
42. Koshinski JL, Russo SA, Zlotolow DA. Brachial plexus birth injury: a review of neurology literature assessing variability and current recommendations. *Pediatr Neurol*. 2022;136:35–42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.07.009
43. Wall LB, Mills JK, Leveno K, et al. Incidence and prognosis of neonatal brachial plexus palsy with and without clavicle fractures. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1288–1293. doi: 10.1097/AOG.0000000000000207
44. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. *The neurological assessment of the pre-term and full-term infant. Clinics in developmental medicine. N148*. London: MacKeith Press; 1999. 155 p.
45. Palchik AB. *Lectures on developmental neuroscience*. Moscow: MEDPRESS-Inform; 2021. 472 p. (In Russ.)
46. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch Pedaiatr*. 1997;4(7): 623–628. doi: 10.1016/S0929-693X(97)83360-X
47. Palchik AB, Bochkareva SA, Shabalov NP, et al. *Pain in newborns and infants. Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Saint Petersburg; 2015. 27 p. (In Russ.)
48. Kishkun AA. *Laboratory studies in neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 592 p. (In Russ.)
49. Francel PC, Koby M, Park TS, et al. Fast spin-echo magnetic resonance imaging for radiological assessment of neonatal brachial plexus injury. *J Neurosurg*. 1995;83(3):461–466. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0461
50. Miller SF, Glasier CM, Griebel ML, Boop FA. Brachial plexopathy in infants after traumatic delivery: Evaluation with MR Imaging. *Radiology*. 1993;189(2):481–484. doi: 10.1148/radiology.189.2.8210376
51. Tse R, Nixon JN, Iyer RS, et al. The diagnostic value of CT myelography, MR myelography, and both in neonatal brachial plexus palsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1425–1432. doi: 10.3174/ajnr.A3878
52. Somashekar D, Yang LJ, Ibrahim M, Parmar HA. Highresolution MRI evaluation of neonatal brachial plexus palsy: A promising alternative to traditional CT myelography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(6):1209–1213. doi: 10.3174/ajnr.A3820
53. Grahn P, Poyhia T, Sommarhem A, Nietosvaara Y. Clinical significance of cervical MRI in brachial plexus birth injury. *Acta Orthop*. 2019;90(2):111–118. doi: 10.1080/17453674.2018.1562621
54. Smith BW, Chang KWC, Parmar HA, et al. MRI evaluation of nerve root avulsion in neonatal brachial plexus palsy: understanding the presence of isolated dorsal/ventral rootlet disruption. *J Neurosurg Pediatr*. 2021;27(5):589–593. doi: 10.3171/2020.9. PEDS20326
55. Paradiso G, Granana N, Maza E. Prenatal brachial plexus paralysis. *Neurology*. 1997;49(1):261–262. doi: 10.1212/WNL.49.1.261
56. Yang LJ-S. Neonatal brachial plexus palsy-management and prognostic factors. *Semin Perinatol*. 2014;38(4):222–234. doi: 10.1053/j.semperi.2014.04.009
57. Soldado F, Fontecha CG, Marotta M, et al. The role of muscle imbalance in the pathogenesis of shoulder contracture after neonatal brachial plexus palsy: a study in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;23(7):1003–1009. doi: 10.1016/j.jse.2013.09.031
58. Kriukova IA, Khusainov NO, Baindurashvili AG, et al. Algorithm for treatment of children of first months of life with brachial plexus birth palsy. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2016;4(1):72–77. EDN: VTQYDL doi: 10.17816/PTORS4172-77
59. Sundholm LK, Eliasson A-C, Forssberg H. Obstetric brachial plexus injuries: assessment protocol and functional outcome at age 5 years. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(1):4–11. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15350.x
60. Strombeck C, Krumlinde-Sundholm L, Forssberg H. Functional outcome at 5 years in children with obstetrical brachial plexus palsy with and without microsurgical reconstruction. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(3):148–157. doi: 10.1111/j.1469-8749.2000.tb00062.x
61. Noetzel MJ, Park TS, Robinson S, Kaufman B. Prospective study of recovery following neonatal brachial plexus injury. *J Child Neurol*. 2001;16(7):488–492. doi: 10.1177/088307380101600705
62. Hoeksma AF, ter Steeg AM, Nelissen RG, et al. Neurological recovery in obstetric brachial plexus injuries: an historical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(2):76–83. doi: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00455.x
63. Smith NC, Rowan P, Benson LJ, et al. Neonatal brachial plexus palsy. Outcome of absent biceps function at three months of age. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(10):2163–2170. doi: 10.2106/00004623-200410000-00006
64. Grossman JA. Early operative intervention for selected cases of brachial plexus birth injury. *Arch Neurol*. 2006;63(7):1031–1032. doi: 10.1001/archneur.63.7.1031
65. Strombeck C, Krumlinde-Sundholm L, Remahl S, Sejersen T. Long-term follow-up of children with obstetric brachial plexus palsy. I: functional aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(3):198–203. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00198.x
66. Strombeck C, Remahl S, Krumlinde-Sundholm L, Sejersen T. Long-term follow-up of children with obstetric brachial plexus palsy. II: neurophysiological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(3): 204–209. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00204.x
67. Ali ZS, Bakar D, Li YR, et al. Utility of delayed surgical repair of neonatal brachial plexus palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(4): 462–470. doi: 10.3171/2013.12.PEDS13382
68. Lagerkvist A-L, Johansson U, Johansson A, et al. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery, and residual impairment at 18 months of age. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(6):529–534. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03479.x
69. Bennett GC, Harrold AJ. Prognosis and early management of birth injuries to the brachial plexus. *Brit Med J*. 1976;1:1520. doi: 10.1136/bmj.1.6024.1520

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Олегович Иванов,** д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Александр Бейнусович Пальчик, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9073-1445; eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

Мария Юрьевна Фомина, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Андрей Евстахиевич Понятишин, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия ; ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Алексей Владимирович Минин, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Dmitry O. Ivanov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Alexander B. Palchik, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9073-1445; eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

Maria Yu. Fomina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Andrey E. Ponyatishin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Alexey V. Minin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154125-133

Сто лет эндокринологии в России. Из истории детской эндокринологии в Санкт-Петербурге

Е.Б. Башнина [1], Л.В. Тыртова [2], Ю.Л. Скородок [2], О.С. Берсенева [1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Одна из самых динамично развивающихся отраслей медицины, эндокринология, как отдельная дисциплина существует немногим более 100 лет. Автором одного из первых руководств по эндокринологии в России и основателем школы ленинградской клинической эндокринологии был профессор Василий Гаврилович Баранов (1899–1988). В 1926 г. на кафедре терапии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей было открыто эндокринологическое отделение под его руководством. В 1963 г. в этом учебном заведении профессор В.Г. Баранов основал кафедру эндокринологии, которая в настоящее время носит имя ученого. В.Г. Баранов уделял особое внимание вопросам эндокринных болезней в детском возрасте. Вместе с академиком А.Ф. Туром он стал инициатором создания эндокринологической службы в педиатрии. Только в 1998 г. к уже существующим программам подготовки врачей по специальности «эндокринология» добавилась новая, открытая по приказу Минздрава России специальность «детская эндокринология». Однако ее развитие и становление как отдельной медицинской дисциплины проходило и до официального признания. Особая роль в истории этого становления принадлежит врачам Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: детская эндокринология; история медицины; эндокринология Санкт-Петербурга.

Как цитировать

Башнина Е.Б., Тыртова Л.В., Скородок Ю.Л., Берсенева О.С. Сто лет эндокринологии в России. Из истории детской эндокринологии в Санкт-Петербурге // Педиатр. 2024. Т. 15. № 4. С. 125–133. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154125-133

Рукопись получена: 24.06.2024 **Рукопись одобрена:** 16.07.2024 **Опубликована online:** 30.08.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154125-133

One hundred years of endocrinology in Russia. From the history of pediatric endocrinology in Saint Petersburg

Elena B. Bashnina [1], Ludmila V. Tyrtova [2], Yulia L. Skorodok [2], Olga S. Berseneva [1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Endocrinology, one of the most dynamically developing branches of medicine, has existed as a separate discipline for a little over 100 years. The author of one of the first guidelines on endocrinology in Russia and the founder of the Leningrad School of Clinical Endocrinology was Professor Vasily G. Baranov (1899–1988). In 1926, an endocrinology department was opened at the Department of Therapy of the Leningrad State Institute for Advanced Medical Training under the leadership of Vasily Gavrilovich. Later, in 1963, Professor V.G. Baranov founded the Department of Endocrinology at this educational institution, which currently bears the name of the scientist. V.G. Baranov paid special attention to the issues of endocrine diseases in childhood. Together with academician A.F. Tur, he initiated the creation of an endocrinological service in pediatrics. It was only in 1998 that a new specialty "pediatric endocrinology" was added to the already existing training programs for doctors in the specialty "endocrinology", opened by order of the Ministry of Health of the Russian Federation. However, the development and formation of pediatric endocrinology as a separate medical discipline took place before official recognition. A special role in the history of this formation belongs to the doctors of St. Petersburg.

Keywords: pediatric endocrinology; history of medicine; endocrinology in Saint Petersburg.

To cite this article

Bashnina EB, Tyrtova LV, Skorodok YuL, Berseneva OS. One hundred years of endocrinology in Russia. From the history of pediatric endocrinology in Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(4):125–133. DOI: https://doi.org/10.17816/PED154125-133

Received: 24.06.2024 **Accepted:** 16.07.2024 **Published online:** 30.08.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

Профессор кафедры эндокринологии им. академика В.Г. Баранова Пантелеймон Александрович Сильницкий вспоминал: «...до Великой Отечественной войны в Ленинграде работали только три эндокринолога-терапевта. Одним из них был Василий Гаврилович Баранов» [5]. С именем этого великого ученого и врача неразрывно связана история возникновения и становления эндокринологии в педиатрии как самостоятельного раздела медицины — детской эндокринологии.

В 1956 г., будучи главным внештатным специалистом — эндокринологом Комитета по здравоохранению Ленинграда В.Г. Баранов (1899–1988), за плечами которого было создание в городе эндокринологической службы для взрослого населения, предложил открыть стационар с эндокринным профилем для детей (рис. 1). Идею создания специализированного детского эндокринологического отделения поддержал главный педиатр Ленинграда академик Александр Федорович Тур. По приказу Городского отдела здравоохранения Ленинграда с 1 января 1957 г. в детской больнице № 20 Смольнинского района города на Очаковской улице 25 коек педиатрического отделения получили статус эндокринологических (рис. 2–4). Все этапы последующего становления и развития детской эндокринологической службы в городе неразрывно связаны с академическими школами эндокринолога В.Г. Баранова и педиатра А.Ф. Тура.

Практическая реализация идеи создания детской эндокринологической службы легла на плечи педиатров. Елизавета Григорьевна Князевская (1924–1975) была первой заведующей первого в России детского эндокринологического отделения, создателем и организатором службы детской эндокринологии в Ленинграде (рис. 4). После окончания 6-месячной подготовки в эндокринологическом отделении для взрослых по специальности «эндокринология» на кафедре терапии 1-го Ленинградского медицинского института им. академика И.П. Павлова Елизавета Григорьевна вернулась в детскую больницу, и началась трудная работа по адаптации принципов «взрослой» эндокринологии к работе педиатров. Успехи в организации отделения первого детского эндокринолога в СССР Е.Г. Князевской были отмечены присвоением почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации», «Отличник здравоохранения», награждением орденом «Знак почета». Е.Г. Князевская была назначена первым главным внештатным детским специалистом эндокринологом Ленинграда.

Клиническая работа Е.Г. Князевской была неразрывно связана с ее научными исследованиями. Ее первые статьи, опубликованные в журнале «Педиатр» (1965, № 9, с. 13–19; 1968, № 3, с. 68–75), были посвящены вопросам диагностики и лечения сахарного диабета у детей раннего возраста, включая новорожденных. В 1969 г. Е.Г. Князевская защитила кандидатскую диссертацию на тему «Сахарный диабет у детей», став одним из первых кандидатов медицинских наук в детской эндокринологии.

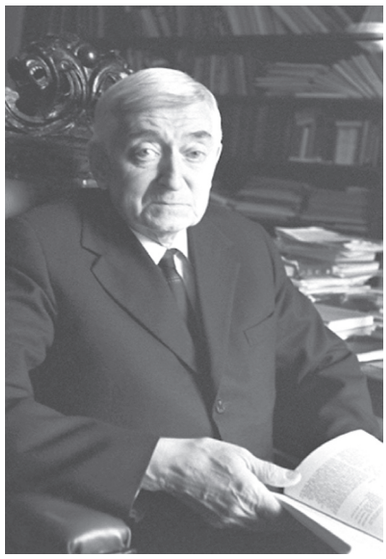


Рис. 1. Василий Гаврилович Баранов
Fig. 1. Vasily Gavrilovich Baranov



Рис. 2. Очаковская больница. В первом ряду слева направо: А.С. Стройкова, В.Г. Баранов, Е.Г. Князевская
Fig. 2. Ochakov hospital. In the first row from left to right: A.S. Stroikova, V.G. Baranov, E.G. Knyazevskaya



Рис. 3. Очаковская больница. В первом ряду: Г.Ф. Мацко, А.Ф. Тур
Fig. 3. Ochakov hospital. In the first row: G.F. Matsko, A.F. Tur

Важно отметить, что ссылки на работы Елизаветы Григорьевны в научных публикациях встречались долгие годы. М.А. Жуковский в книге «Лечебное питание детей, больных сахарным диабетом» [3] ссылается на работу Е.Г. Князевской в главе «Особенности сахарного диабета у детей первого года жизни и рекомендации по питанию».

DOI: https://doi.org/10.17816/PED154125-133



Рис. 4. Основоположники детской эндокринологии в Санкт-Петербурге: В.Г. Баранов, Е.Г. Князевская, А.С. Стройкова, А.Ф. Тур
Fig. 4. The founders of pediatric endocrinology in St. Petersburg: V.G. Baranov, E.G. Knyazevskaya, A.S. Stroikova, A.F. Tur



Рис. 5. Ленинградский педиатрический медицинский институт. Кафедра детских болезней. Во 2-м ряду в центре: В.И. Калиничева, А.Ф. Тур, Г.Ф. Мацко
Fig. 5. Leningrad Pediatric Medical Institute. Department of Children's Diseases. In the 2nd row in the center: V.I. Kalinicheva, A.F. Tour, G.F. Matsko



Рис. 6. Гунэфа Францевна Мацко
Fig. 6. Gunefa Frantsevna Matsko

Он пишет: «Е.Г. Князевская из клиники академика АМН СССР В.Г. Баранова (Ленинград) считает, что в случае излечения новорожденного от сахарного диабета можно говорить о регенерации островков поджелудочной железы». К сожалению, жизнь Е.Г. Князевской оборвалась трагически, она погибла в автокатастрофе.

Становление детской эндокринологической службы Ленинграда сопровождалось формированием системы подготовки кадров, начиная с организации отдельных циклов для студентов педиатрических факультетов, заканчивая профессиональной подготовкой и переподготовкой врачей-педиатров.

С первых дней развития службы активным участником этого процесса в практическом здравоохранении и образовании была ассистент, впоследствии доцент кафедры госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (заведующая — профессор Вера Ивановна Калиничева), ученица академика А.Ф. Тура — Гунэфа Францевна Мацко (1926–2006) (рис. 5).

По поручению академика Тура Г.Ф. Мацко разработала программу цикла «Детская эндокринология» для студентов Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ). С 1967 г. и до последних дней Г.Ф. Мацко преподавала студентам детскую эндокринологию, была консультантом-эндокринологом практически во всех крупных стационарах города, среди них детская больница им. К.А. Раухфуса, детская больница № 2 Марии Магдалины, все клиники ЛПМИ (рис. 6). В архиве Базы патентов СССР имеется изобретение сотрудников ЛПМИ, в числе которых доцент Мацко, — «Способ диагностики степени тяжести сахарного диабета у детей» (1986)[1].

Особая роль в становлении детской эндокринологии в Ленинграде принадлежит терапевту-эндокринологу взрослой сети Анне Самарьевне Стройковой (1923–2014), ученице В.Г. Баранова. Уже через несколько месяцев после открытия детского эндокринологического

[1] Способ диагностики степени тяжести сахарного диабета у детей: пат. SU1456893A1. СССР: МПК G01N 33/48(2006.01) / Л.А.Данилова, Н.И. Лопатина, Л.В. Николаева, Г.Ф. Мацко, Ю.А. Князев, Л.Л. Вахрушева; заявитель и патентообладатель Ленинградский педиатрический медицинский институт. № 4109364.1986.08.06; заявл. 1986.08.06; опубл. 1989.02.07.



Рис. 7. Анна Самарьевна Стройкова
Fig. 7. Anna Samaryevna Stroikova

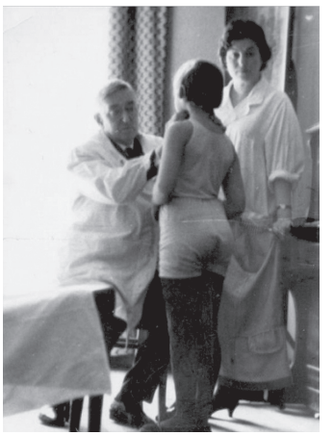


Рис. 8. В.Г. Баранов осматривает ребенка
Fig. 8. V.G. Baranov examines the child

отделения в больнице на Очаковской улице Е.Г. Князевская и А.С. Стройкова проводили консультативные приемы в двух поликлиниках города (см. рис. 2, 4, 7). Началось формирование амбулаторной службы детских эндокринологов. Благодаря усилиям А.С. Стройковой в каждом районе города появились педиатры-эндокринологи.

Принимая во внимание факт необходимости тщательного контроля заместительной терапии при всех эндокринных заболеваниях в детском возрасте, следуя принципам, внедренным в эндокринологию В.Г. Барановым, Анна Самарьевна сформировала алгоритмы работы как с пациентами, так и с их родителями. По ее инициативе и при ее непосредственном участии в 1989 г. было организовано Санкт-Петербургское диабетическое общество, деятельным участником которого она оставалась до последних дней.

При ее поддержке и помощи в 1992 г. был организован летний оздоровительный лагерь для детей и подростков с сахарным диабетом, где она работала несколько лет в числе других волонтеров. Благодаря энтузиазму А.С. Стройковой в Санкт-Петербурге открылась школа для детей с сахарным диабетом при Городском диабетологическом центре, была организована группа детей с сахарным диабетом в детском санатории «Солнечное» [14].

Написанные А.С. Стройковой бестселлеры 1980–1990-х гг. «Диабет. Жить на инсулине и быть здоровым», «Диабет под контролем», «Кулинарная книга диабетика» [8–10] оказали огромную помощь родителям больных сахарным диабетом детей. Долгое время оставалась единственным практическим руководством для врачей книга из серии «Библиотека практического врача» — «Сахарный диабет у детей» [1], написанная в 1980 г. В.Г. Барановым и А.С. Стройковой.

Следующий этап формирования детской эндокринологической службы в Ленинграде связан с расширением числа эндокринологических коек в более крупном стационаре города. Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса стала новым домом для детской эндокринологии в 1974 г. Сегодня это Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса.

Первоначально детское эндокринологическое отделение на 60 коек размещалось в здании на Суворовском проспекте, д. 4. Здесь лечили детей, обучали персонал, учили студентов и клинических ординаторов, аспиранты проводили научные изыскания для своих диссертаций [2].

Безусловно, самая важная клиническая работа лежала на плечах врачей-педиатров, получивших эндокринологическое образование непосредственно на рабочем месте, в отделении, при обходах и клинических разборах В.Г. Баранова, Е.Г. Князевской, Г.Ф. Мацко, А.С. Стройковой.

В.Г. Баранов до последних дней своей жизни проводил обходы и консультировал пациентов в детском эндокринологическом отделении больницы им. К.А. Раухфуса (рис. 8).

В 1981 г. в связи с переходом А.С. Стройковой на консультативную работу заведование отделением приняла Лариса Васильевна Николаева, в 1982 г. на работу в отделение пришли Вера Львовна Лисс, Людмила Викторовна Тыртова, в 1984 — Наталья Федоровна Толкачёва, в 1985 — Татьяна Константиновна Солохай. В 1990-е гг. к ним присоединились Алла Николаевна Удалова и Елизавета Романовна Досовицкая. В последующие годы, несмотря на реорганизации, переходы на различные должности, передвижения по службе, эти высокопрофессиональные врачи с базовой педиатрической подготовкой были главными специалистами консультантами в области эндокринологии для всей городской детской службы и одновременно наставниками для молодых клинических ординаторов кафедр педиатрии ЛПМИ, Медицинской академии постдипломного образования из всех регионов Северо-Запада России. Вместе с врачами лечили больных и учили студентов ассистенты кафедры педиатрии им. А.Ф. Тура Наталья Васильевна Паршина и Елена Борисовна Башнина.



Рис. 9. Леонид Маркович Скородок
Fig. 6. Leonid Markovich Skorodok



Рис. 10. Вера Львовна Лисс
Fig. 10. Vera Lvovna Liss

Процессы формирования алгоритмов эндокринологической помощи детям проходили параллельно с организацией системы подготовки врачей. Изначально педиатров основам эндокринологии обучали на кафедрах для терапевтов. В 1963 г. в Ленинградском государственном институте усовершенствования врачей им. С.М. Кирова (ГИДУВ) усилиями академика Академии медицинских наук СССР В.Г. Баранова была открыта кафедра эндокринологии, он отобрал и воспитал группу преподавателей, которые под его руководством учили педиатров.

В 1965 г. в эндокринологическом отделении на Очаковской улице появился молодой ученый, аспирант двух кафедр — педиатрии № 1 профессора Н.А. Шалкова и эндокринологии академика В.Г. Баранова Ленинградского ГИДУВа — Леонид Маркович Скородок (рис. 9). Его научная работа реализовалась в кандидатской диссертации «Некоторые показатели течения гипотиреоза у детей в зависимости от сроков начала гормональной терапии и степени компенсации недостаточности щитовидной железы» [7]. В марте 1970 г. Л.М. Скородок был избран по конкурсу ассистентом кафедры госпитальной педиатрии академика А.Ф. Тура ЛПМИ, в июне 1970 г. стал одним из инициаторов организации Первой Всесоюзной конференции педиатров-эндокринологов в Иванове.

С приходом Леонида Марковича на кафедру в институте появилось новое направление как в преподавании педиатрии, так и в научной деятельности. Его лекции и цикл занятий для студентов 5 курса по детской эндокринологии пользовались успехом среди студентов и коллег. В 1979 г. в учебнике по детским болезням, изданном под редакцией А.Ф. Тура, О.Ф. Тарасова и Н.П. Шабалова [13], впервые появилась глава «Эндокринные заболевания». Л.М. Скородок написал ее в соавторстве с врачами детского эндокринологического отделения Е.Г. Князевской и А.С. Стройковой. Докторская диссертация Л.М. Скородка «Нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимосвязей при гипогонадизме и задержке полового развития у мальчиков, пути их диагностики и коррекции» [6] была успешно им защищена. К сожалению, звание доктора медицинских наук — первого детского эндокринолога в Ленинграде, было присвоено ему уже посмертно, он скончался из-за тяжелой болезни.

Развитие службы эндокринологической помощи детям Ленинграда было неразрывно связано со становлением системы образования врачей. С начала работы эндокринологическое отделение больницы им. К.А. Раухфуса стало клинической базой медицинских вузов Санкт-Петербурга. Первый специализированный курс подготовки педиатров по эндокринологии был организован в ЛПМИ на кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей (ФУВ), руководил которой профессор Н.П. Шабалов, в 1990 г. Клиническая подготовка детских эндокринологов при обучении на курсе осуществлялась в эндокринологическом отделении больницы им. К.А. Раухфуса. Врачи-педиатры по окончании курса получали сертификат специалиста эндокринолога до 1998 г. Непосредственным организатором и руководителем курса была В.Л. Лисс (рис. 10).

В.Л. Лисс (1946–2003) после окончания ординатуры на кафедре А.Ф. Тура работала в эндокринологическом отделении врачом-педиатром в 1982–1985 гг., защитила кандидатскую диссертацию «Задержка полового развития у мальчиков, синдром неправильного пубертата» [4]. Вера Львовна получила ученое звание доцента на кафедре ФУВ ЛПМИ и воплотила мечту Леонида Марковича — создать самостоятельный курс преподавания детской эндокринологии для врачей, написала главы по эндокринологии в учебнике «Детские болезни» [11] и «Неонатология» [12] под редакцией Н.П. Шабалова, подготовила к печати руководство для врачей «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков» (2003), но до выхода ее в свет не дожила. Руководство для врачей было переиздано семь раз и пользуется популярностью среди врачей — детских эндокринологов до настоящего времени.

Курс «Детская эндокринология», организованный В.Л. Лисс в ЛПМИ для врачей, оставался неизменным по составу преподавателей и принципам организации учебного процесса, несмотря на смену кафедр, в рамках которых велось обучение. Сегодня это кафедра педиатрии имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

После аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г. бригады врачей ЛПМИ выезжали в регионы Белоруссии для осмотра детей, проживающих в регионах радиационного загрязнения. В группу всегда был включен педиатр-эндокринолог. Возникла необходимость дополнительно обследовать детей и подростков, у которых при осмотре был выявлен риск эндокринопатии. С этой целью в 1990 г. по инициативе профессора Льва Владимировича Эрмана, в то время заведующего кафедрой академика А.Ф. Тура, во 2-й госпитальной клинике ЛПМИ начали обследовать и лечить пациентов с эндокринными заболеваниями. В 2009 г. в ЛПМИ было открыто второе в городе

эндокринологическое отделение. В настоящее время в клинике обследуют и лечат детей из Ленинградской области, Северо-Западного федерального округа и регионов России. Клиника является базой для студентов, ординаторов, аспирантов Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В 2009 г. в составе Института эндокринологии Центра Алмазова была организована Научно-исследовательская лаборатория (НИЛ) детской эндокринологии. С 2010 г. по настоящее время НИЛ детской эндокринологии заведует профессор Ирина Леоровна Никитина.

В 2017 г. в связи с открытием нового детского лечебно-реабилитационного комплекса количество профильных коек по детской эндокринологии было увеличено. В настоящее время отделение осуществляет диагностическую и лечебную помощь детям с эндокринной патологией из регионов России и стран ближнего зарубежья.

Кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета — кафедра основоположника детской эндокринологии в России — продолжает поддерживать заложенные им в 1963 г. традиции. До 2001 г. подготовка врачей-эндокринологов в Академии последипломного образования включала в себя лекционный курс для врачей педиатров, педиатры получали образование в рамках программы повышения квалификации по эндокринологии. К уже существующим программам подготовки врачей по специальности «эндокринология» добавилась новая, открытая по приказу Минздрава России в 2012 г.[2] специальность «детская эндокринология».

Вопросам стационарной помощи, неотложной терапии и амбулаторной детской эндокринологии посвящены научные исследования сотрудников кафедр педиатрии и эндокринологии в Санкт-Петербурге. С 2001 г. педиатры защитили 19 кандидатских и три докторские диссертации с шифром специальности «эндокринология».

С конца 1990-х гг. российские научные исследовательские центры начали получать приглашения участвовать в международных многоцентровых клинических исследованиях по детской эндокринологии. Более 20 лет педиатры-эндокринологи Санкт-Петербурга, пройдя отбор согласно критериям на право заниматься исследовательской работой, участвуют в международных клинических исследованиях по эффективности и безопасности различных препаратов в детской эндокринологии.

В заключение следует отметить: в Санкт-Петербурге детская эндокринология как отдельная медицинская специальность неразрывно связана с именами академиков В.Г. Баранова и А.Ф. Тура. Их ученики и ученики их учеников, вне зависимости от места работы и занимаемой должность или научного звания, продолжают сохранять заложенные ими традиции и принципы преемственности, ответственного отношения к выбранной специальности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.Г., Стройкова А.С. Сахарный диабет у детей. Ленинград: Медицина, 1980. 159 с.

2. Вениаминова Г.Н., Инденбом С.П. История детской городской больницы № 19 им. К.А. Раухфуса // TERRA MEDICA. 2014. № 1. С. 4–9. EDN: UHFVLZ

3. Жуковский М.А., Белихова Е.Л., Киреева В.С., и др. Лечебное питание детей, больных сахарным диабетом / под ред. М.А. Жуковского. Москва: Известия, 1969. 207 с.

4. Лисс В.Л. Задержка полового развития по типу синдрома неправильного пубертата у мальчиков: (Клиника, патогенез, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград: Ленинградский Государственный институт усовершенствования врачей им. С.М. Кирова, 1985. 19 с.

5. Сильницкий П.А. Василий Гаврилович Баранов. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2004.

6. Скородок Л.М. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимосвязей при гипогонадизме и задержке полового развития у мальчиков, пути их диагностики и коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1981. 30 с.

7. Скородок Л.М. Некоторые показатели течения гипотиреоза у детей в зависимости от сроков начала гормональной терапии и степени компенсации недостаточности щитовидной железы: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Ленинград: Ленинградский Государственный институт усовершенствования врачей им. С.М. Кирова, 1968. 16 с.

[2] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 908н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология». Режим доступа: https://base.garant.ru/70288214/ (дата обращения: 19.11.2024).

8. Стройкова А.С. Диабет: жить на инсулине и быть здоровым: инсулинотерапия, питание, лечебная физкультура. Москва: АСТ; Санкт-Петербург: Сова, 2008. 219 с.
9. Стройкова А.С. Диабет под контролем: полноценная жизнь — реально!: для детей и взрослых: что такое диабет, законы питания при диабете, правила инсулинотерапии. Санкт-Петербург: Вектор, 2010. 190 с.
10. Стройкова А.С. Кулинарная книга диабетика. Москва: АСТ; Санкт-Петербург: Сова, 2009. 159 с.
11. Тур А.Ф., Тарасов О.Ф., Шабалов Н.П., и др. Детские болезни. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1985. 608 с.
12. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2 т. Москва: МЕДпресс-информ, 2004.
13. Шабалов Н.П., Тур А.Ф., Калиничева В.И., и др. Детские болезни: учебник для медицинских институтов / под ред. А.Ф. Тура, и др. Москва: Медицина, 1979. 648 с.
14. Шипулина М.Г. Памяти Анны Самарьевны Стройковой // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 70–70. EDN: TGSKAB doi: 10.14341/probl201460270-70

REFERENCES

1. Baranov VG, Stroikova AS. *Diabetes mellitus in children*. Leningrad: Medicine; 1980. 159 p. (In Russ.)
2. Veniaminova GN, Indenbom SP. History of Rauhfus children's city hospital № 19. *TERRA MEDICA*. 2014;(1):4–9. EDN: UHFVLZ
3. Zhukovsky MA, Belikhova EL, Kireeva VS, et al. *Therapeutic nutrition of children with diabetes mellitus*. Zhukovsky MA, editor. Moscow: Izvestia; 1969. 207 p. (In Russ.)
4. Liss VL. *Delay of sexual development by the type of irregular pubertal syndrome in boys: (Clinic, pathogenesis, treatment)* [dissertation abstract]. Leningrad: Leningrad State Institute for Advanced Training of Doctors named after S.M. Kirov; 1985. 19 p. (In Russ.)
5. Silnitsky PA. *Vasily Gavrilovich Baranov*. Saint Petersburg: Publishing House SPbMAPO, 2004. (In Russ.)
6. Skorodok LM. *Violations of hypothalamic-pituitary-gonadal interrelationships in hypogonadism and delayed sexual development in boys, ways of their diagnosis and correction* [dissertation abstract]. Moscow; 1981. 30 p. (In Russ.)
7. Skorodok LM. *Some indicators of the course of hypothyroidism in children depending on the timing of the start of hormonal therapy and the degree of compensation of thyroid insufficiency* [dissertation abstract]. Leningrad: Leningrad State Institute for Advanced Training of Doctors named after S.M. Kirov; 1968. 16 p. (In Russ.)
8. Stroikova AS. *Diabetes: live on insulin and be healthy: insulin therapy, nutrition, physical therapy*. Moscow: AST; Saint Petersburg: Sova; 2008. 219 p. (In Russ.)
9. Stroikova AS. *Diabetes under control: a full life is real!: for children and adults: what is diabetes, laws of nutrition in diabetes, rules of insulin therapy*. Saint Petersburg: Vector; 2010. 190 p. (In Russ.)
10. Stroikova AS. *Diabetic's cookbook*. Moscow: AST; Saint Petersburg: Sova; 2009. 159 p. (In Russ.)
11. Tur AF, Tarasov OF, Shabalov NP, et al. *Pediatric diseases. 2nd edit., revis. and suppl*. Moscow: Medicine; 1985. 608 p. (In Russ.)
12. Shabalov NP. *Neonatology. Study guide in 2 vol*. Moscow: MEDpress-Inform; 2004. (In Russ.)
13. Shabalov NP, Tur AF, Kalinicheva VI, et al. *Pediatric diseases: textbook for medical schools*. Tur AF, editor. Moscow: Medicine; 1979. 648 p. (In Russ.)
14. Shipelina MG. In memory of Anna Stroykova. *Problems of endocrinology*. 2014;60(2):70–70. EDN: TGSKAB doi: 10.14341/probl201460270-70

ОБ АВТОРАХ

***Елена Борисовна Башнина,** д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

Людмила Викторовна Тыртова, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А. Ф. Тура, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4417-1373; eLibrary SPIN: 2869-0568; e-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Elena B. Bashnina,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 41 Kirochnaya st., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

Ludmila V. Tyrtova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Polyclinical Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4417-1373; eLibrary SPIN: 2869-0568; e-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Юлия Леонидовна Скородок, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0001-7906-7408; eLibrary SPIN: 8111-3632;
e-mail: julia_skorodok@mail.ru

Ольга Сергеевна Берсенева, канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139;
e-mail: o.berseneva@mail.ru

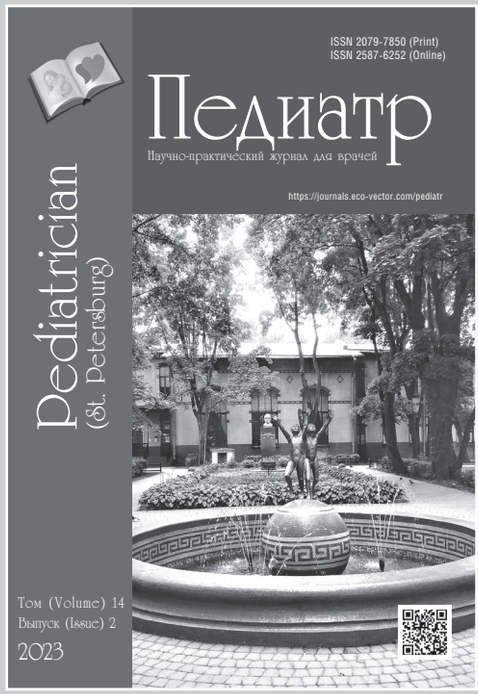
AUTHORS' INFO

Yulia L. Skorodok, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7906-7408; eLibrary SPIN: 8111-3632;
e-mail: julia_skorodok@mail.ru

Olga S. Berseneva, MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139;
e-mail: o.berseneva@mail.ru

ЭКО • ВЕКТОР

Педиатр



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал

Периодичность: 6 номеров в год

ПОДПИСКА

- **На сайте издания:** заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер.
- **В издательстве:** позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com.
- **Через Научную электронную библиотеку** eLibrary.ru.
- **Через подписные агентства:**
  - Объединенный каталог «Пресса России», https://www.pressa-rf.ru, www.akc.ru;
  - ООО «Урал-Пресс», https://www.ural-press.ru;
  - ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;
  - ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;
  - Creative Service Band Communication & Subscription Agency (Москва), тел.: +7(499)685-13-30, https://periodicals.ru.

Подписной индекс на полугодие — **70479,** на год — **81557.**

Сайт журнала