2024 16+
ТОМ 15 Volume
Выпуск 2 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).

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (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).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (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. 12,5.
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 № 4-7732-lv.
Подписано в печать 28.06.2024
Выход в свет 09.07.2024

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

Д.О. Иванов, А.В. Яковлев
Организация маршрутизации новорожденных в субъектах Российской Федерации 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Ф. Суховецкая, В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Е.Б. Павлова, Т.М. Чернова, С.Л. Баннова, М.Д. Субботина, О.В. Булина, О.И. Афанасьева, О.А. Леоничева
Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг. 13

А.А. Волкова, Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева, Г.Л. Шунькина, А.Н. Колчина, Н.А. Рахманова, О.А. Шмелева
Клиническая значимость уровня цистатина С в плазме крови в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных 23

Н.А. Ревенко, Н.Н. Каладзе , О.К. Алешина , О.А. Ревенко , Т.В. Полоневич
Влияние трансформирующего фактора роста бета на эндотелиальную дисфункцию у детей с артериальной гипертензией 31

Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, М.А. Ананьева, Е.А. Матвеева
Состояние здоровья к возрасту 1 года детей, рожденных глубоконедоношенными, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде. Факторы риска формирования детского церебрального паралича 43

ОБЗОРЫ

Е.Г. Фурман, Ю.С. Алиева, Е.А. Хузина
Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы) 53

Н.Н. Котова, В.А. Щербак, Н.М. Щербак
Современные представления о дефиците лизосомной кислой липазы (обзор литературы) 63

Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов, Е.В. Стерлягова, С.А. Фомин
Применение кортикостероидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы) 71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.А. Белых, П.О. Котова, И.В. Пизнюр, В.В. Гаврилова
Клинический случай перегрузки печени железом у ребенка с каверномой ворот печени и внепеченочной формой портальной гипертензии 85

О.А. Пронская, А.Д. Богомазов, О.Г. Бец, В.В. Тынникова
Узловатая эритема на фоне синдрома Джанотти–Крости, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай 93

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, A.V. Yakovlev
Newborns' routing organization in subjects of the Russian Federation 5

ORIGINAL STUDIES

V.F. Sukhovetskaya, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, E.B. Pavlova, T.M. Chernova, S.L. Bannova, M.D. Subbotina, O.V. Bulina, O.I. Afanasieva, O.A. Leonicheva
Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022 13

A.A. Volkova, E.M. Kozlova, E.G. Novopoltseva, G.L. Shunkina, A.N. Kolchina, N.A. Rakhmanova, A.O. Shmeleva
Clinical relevance of plasma cystatin C in the diagnosis of acute kidney injury in preterm infants 23

N.A. Revenko, N.N. Kaladze, O.K. Aleshina, O.A. Revenko, T.V. Polonevich
Influence of transforming growth factor-β on endothelial dysfunction in children with arterial hypertension 31

N.V. Kharlamova, N.A. Shilova, M.A. Ananyeva, E.A. Matveeva
Health state at the age of 12 months in preterm children who have suffered intraventricular hemorrhages I and II degree during early neonatal period. Risk factors for the formation of cerebral palsy 43

REVIEWS

E.G. Furman, Ju.S. Alieva, E.A. Khuzina
Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review) 53

N.N. Kotova, V.A. Shcherbak, N.M. Shcherbak
Modern concepts about lysosomal acid lipase deficiency (review) 63

Yu.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov, K.V. Pshenisnov, E.V. Sterlyagova, S.A. Fomin
Intensive care corticosteroids for critical neonatal conditions (review) 71

CLINICAL OBSERVATION

N.A. Belykh, P.O. Kotova, I.V. Piznyur, V.V. Gavrilova
A clinical case of liver iron overload in a child with liver cavernoma and extrahepatic portal hypertension 85

O.A. Pronskaya, A.D. Bogomazov, O.G. Bets, V.V. Tynnikova
Erythema nodosum in Gianotti–Crosti syndrome associated with cytomegalovirus infection: a case report 93

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1525-11

Организация маршрутизации новорожденных в субъектах Российской Федерации

Д.О. Иванов, А.В. Яковлев

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

АННОТАЦИЯ

Снижение младенческой смертности — приоритетная задача для достижения национальных целей развития Российской Федерации. В статье представлены результаты анализа влияния региональной маршрутизации новорожденных на показатель младенческой смертности в субъектах Российской Федерации. Показатель младенческой смертности за период январь–ноябрь 2023 г. в Российской Федерации ниже целевого значения и составляет 4,1 ‰, что ниже показателя за тот же период 2022 г. (4,3 ‰). При этом в субъектах, реализующих недостаточно эффективную внутрирегиональную маршрутизацию новорожденных, отмечается высокий показатель смертей новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде в медицинских организациях I и II уровня оказания медицинской помощи. С целью повышения доступности и качества медицинской помощи новорожденным, а также снижения количества перегоспитализаций новорожденных между медицинскими организациями одного уровня, в том числе требующих экстренной хирургической коррекции, требуется актуализация региональных и межрегиональных схем маршрутизации при оказании помощи новорожденным с учетом порядков оказания медицинской помощи, принципов территориального планирования (с подробным описанием зон ответственности каждой медицинской организации, находящейся на территории субъекта Российской Федерации), угрозометрических принципов выбора медицинской организации (с формализацией карт оценки тяжести состояния пациента, угрозометрических шкал для оценки риска транспортировки), использования возможностей федеральных медицинских организаций в соответствии с нозологической формой.

Ключевые слова: маршрутизация новорожденных; младенческая смертность; организация медицинской помощи новорожденным; новорожденные.

Как цитировать

Иванов Д.О., Яковлев А.В. Организация маршрутизации новорожденных в субъектах Российской Федерации // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 5–11. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1525-11

Рукопись получена: 16.02.2024 **Рукопись одобрена:** 29.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1525-11

Newborns' routing organization in subjects of the Russian Federation

Dmitry O. Ivanov, Alexey V. Yakovlev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Reduction of infant mortality is a priority task for achieving the national development goals of the Russian Federation. The paper analyzes the influence of regional routing of newborns on the infant mortality rate in the subjects of the Russian Federation. The infant mortality rate for the period January–November 2023 in the Russian Federation is below the target value and amounts to 4.1‰, which is lower than the rate for the same period of 2022 (4.3‰). At the same time, subjects implementing insufficiently effective intraregional routing of newborns have a high rate of neonatal deaths in the early and late neonatal period concerning medical organizations of the I and II level of medical care. In order to improve the availability and quality of medical care for newborns, as well as to reduce the number of re-hospitalizations of newborns between medical organizations of the same level, including those requiring emergency surgical correction, it is necessary to update regional and interregional routing schemes in the provision of care to newborns, taking into account the orders of medical care, principles of territorial planning (with a detailed description of the areas of responsibility of each medical organization located on the territory of the subject).

Keywords: routing of newborns; infant mortality; organization of medical care for newborns; newborns.

To cite this article

Ivanov DO, Yakovlev AV. Newborns' routing organization in subjects of the Russian Federation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):5–11. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1525-11

Received: 16.02.2024 **Accepted:** 29.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license

© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Развитие службы охраны материнства и детства в Российской Федерации осуществляется в соответствии с «Концепцией демографической политики Российской Федерации до 2025 г.»[1] и национального проекта «Здравоохранение»[2], включающего федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям»[3], основная цель которого состоит в снижении младенческой смертности. Данный показатель является ключевым компонентом показателя «Повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет» Единого плана по достижению национальных целей развития Российской Федерации (РФ) на период до 2024 г. и на плановый период до 2030 г. согласно Указу Президента Российской Федерации В.В. Путина от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»[4]. Значение показателя младенческой смертности к 2024 г. — 4,5 случаев на 1000 родившихся детей (%), к 2030 г. — 3,9 случаев на 1000 родившихся детей (%) [1, 5].

В основе подходов к организации перинатальной службы субъектов РФ лежит выстраивание трехуровневой системы оказания медицинской помощи и организация эффективного взаимодействия между медицинскими организациями всех уровней, а также федеральными центрами [6, 11].

Территориальное планирование и организация трехуровневой системы оказания медицинской помощи, по данным Всемирной организации здравоохранения [14], предполагает рациональное территориальное распределение учреждений, медицинских технологий и видов оказания медицинской помощи по трем уровням, обеспечивая доступность и качество оказания всех видов медицинской помощи, а также ее клинико-экономическую эффективность.

Организация внутрирегиональной маршрутизации новорожденных основана на принципах территориального планирования, с учетом расположения сети медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю, времени транспортировки, кадрового состава, имеющегося оборудования, угрозометрических принципов выбора медицинской организации в соответствии с нозологической формой и тяжестью состояния пациента на момент транспортировки и своевременном принятии тактических решений. При этом неотъемлемую роль в организации неонатологической службы в субъектах играет системный подход, что повышает качество и доступность медицинской помощи, за счет рационального распределения сил и средств обеспечиваются медико-социальный и экономический эффекты [2–4, 7, 10, 12].

Ранняя и поздняя неонатальная смертность вносит существенный вклад в показатель младенческой смертности. Так, в РФ демонстрируется стабильная положительная динамика данного показателя. Важнейшее влияние на снижение младенческой смертности в РФ сыграло развитие сети перинатальных центров в субъектах. Реализация программ перинатальной регионализации демонстрируется снижением показателей летальности новорожденных [8, 9, 13].

Нерациональная маршрутизация новорожденных между медицинскими организациями субъекта существенно влияет на показатели младенческой смертности.

Четко выстроенная система маршрутизации в субъекте позволяет достигать существенного улучшения качества оказания медицинской помощи новорожденным.

За последние годы в субъектах РФ организована эффективная маршрутизация беременных женщин, в том числе в федеральные перинатальные центры. При этом детей, родившихся в учреждениях родовспоможения и стационарах I и II уровней и требующих оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, необходимо своевременно маршрутизировать в профильное учреждение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ нормативно-правовых актов по организации маршрутизации детского населения по профилю «неонатология» 64 субъектов РФ, регламентирующих внутри- и межрегиональную маршрутизацию новорожденных детей. Для сравнительного анализа эффективности организации маршрутизации в проанализированных регионах в качестве базового материала использованы открытые данные Росстата за январь–ноябрь 2022–2023 гг.[5]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа нормативно-правовых актов по организации маршрутизации детского населения по профилю «неонатология» выявлено, что 58 регионов РФ (90,6 %) имеют утвержденный Министерством/Департаментом здравоохранения субъекта приказ,

[1] Указ Президента Российской Федерации от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». Режим доступа: http://government.ru/docs/all/61461/

[2] Паспорт национального проекта «Здравоохранение» http://government.ru/info/35561/

[3] Федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/detstvo

[4] Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Режим доступа: http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027

[5] https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_04-2024.htm

регламентирующий маршрутизацию детского населения на территории субъекта, в том числе новорожденных на 2023 г., а 6 субъектов не имеют регионального нормативно-правового акта, утверждающего маршрутизацию по профилю «неонатология».

В 35 субъектах РФ (54,6 %) нормативный акт составлен с подробными схемами территориального планирования. Отражены как перечни медицинских организаций субъекта с учетом уровня организации, так и зоны обслуживания детского населения с учетом района региона и транспортной доступности.

Нормативно-правовые акты, характеризующиеся соблюдением принципов территориального планирования с описанием зон ответственности каждой медицинской организации, угрозометрическими принципами (утверждены карты оценки тяжести состояния пациентов, шкалы для оценки риска транспортировки) представлены на примере двух субъектов Центрального и Приволжского федеральных округов. Показатели младенческой смертности в данных субъектах ниже планового целевого значения по РФ и характеризуются стабильно низкими показателями (табл. 1).

Учет тяжести состояния пациента и формализация карты оценки тяжести состояния утверждена лишь в 14 регионах (21,8 %), а применение угрозометрических шкал для оценки риска транспортировки и выбора медицинской организации представлено лишь в 9 из проанализированных субъектов РФ (14,06 %) (см. рисунок).

Маршрутизация пациентов, требующих экстренной и плановой хирургической коррекции, изложена во всех представленных нормативно-правовых актах, при этом описание использования возможностей федеральных медицинских организаций отражено в схемах маршрутизации лишь в 19 субъектах РФ (29,6 %).

Среди субъектов Северо-Западного федерального округа 5 имели региональный нормативно-правовой акт, характеризующийся формальным отражением принципов маршрутизации и схем территориального планирования.

За период январь–ноябрь 2023 г. (по данным Росстата) два из изученных субъектов имели отрицательную динамику показателя младенческой смертности. Отмечен рост младенческой смертности на 0,5 и 0,9 промилле. Рост младенческой смертности отмечается как в раннем, так и в позднем неонатальном периодах.

Таблица 1. Показатели младенческой смертности (по данным Росстата) за период январь–ноябрь 2022–2023 гг.
Table 1. Infant mortality indicators (according to Rosstat data) for the period January–November 2022–2023

Субъект Российской Федерации / Subject of the Russian Federation	Число детей, умерших в возрасте до 1 года / Number of infants who died under 1 year of age						
	человек / persons				на 1000 родившихся / per 1000 births		
	2023	2022	прирост, снижение / increase, decrease	2023 в % к 2022 / 2023 in % to 2022	2023	2022	2023 в % к 2022 / 2023 in % to 2022
Московская область / Moscow Region	234	247	–13	94,7	3,5	3,7	94,6
Нижегородская область / Nizhniy Novgorod Region	84	103	–19	81,6	3,9	4,4	88,6

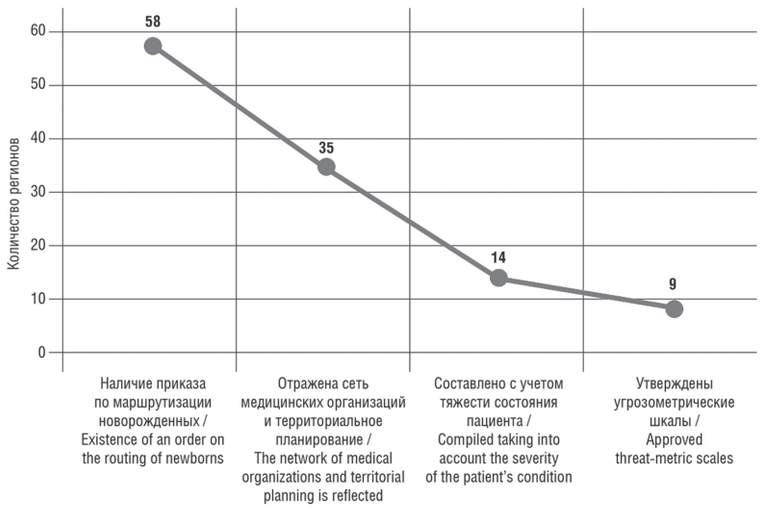


Рисунок. Анализ нормативно-правовых актов по организации маршрутизации детского населения по профилю «неонатология»
Figure. Analysis of normative-legal acts on the organization of routing of children's population in the profile of "neonatology"

Таблица 2. Число детей до 1 года, умерших за январь–ноябрь 2023 г. в 5 субъектах Северо-Западного федерального округа, в зависимости от места смерти

Table 2. Number of children under 1 year of age who died between January–November 2023 in the 5 subjects of the Northwest Federal District by place of death

Субъект Российской Федерации / Subject of the Russian Federation	Всего умерших до 1 года, чел. / Total number of deaths under 1 year of age	Количество умерших до 1 года в стационарах I и II уровня, на дому, чел. / Number of deaths under 1 year of age in hospitals of I and II level, at home	Процент умерших до 1 года в стационарах I и II уровня, на дому от общего количества умерших / Percentage of deaths under 1 year of age in level I and II hospitals, at home out of the total number of deaths
Мурманская область / Murmansk Region	26	9	34,6
Республика Карелия / Republic of Karelia	11	3	27,2
Новгородская область / Novgorod Region	9	2	22,2
Калининградская область / Kaliningrad Region	23	3	13
Республика Коми / Republic of Komi	26	9	34,6

Таблица 3. Число детей, умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми, за период январь–ноябрь 2023 г. в 5 субъектах Северо-Западного федерального округа по периодам наступления летального исхода

Table 3. Number of children who died under 1 year of age per 1,000 live births for the period January–November 2023 in 5 subjects of the North-Western Federal District by period of death

Субъект Российской Федерации / Subject of the Russian Federation	Младенческая смертность, ‰ / Infant mortality, ‰	Ранняя неонатальная смертность, ‰ / Early neonatal mortality, ‰	Поздняя неонатальная смертность, ‰ / Late neonatal mortality, ‰
Мурманская область / Murmansk Region	5,26	2,22	0,4
Республика Карелия / Republic of Karelia	2,8	1,0	0,8
Новгородская область / Novgorod Region	2,4	1,1	0,8
Калининградская область / Kaliningrad Region	3,2	1,0	1,1
Республика Коми / Republic of Komi	4,5	2,1	0,9

При этом в 5 анализируемых субъектах процент смертей детей до 1 года на дому и на I и II уровнях оказания медицинской помощи составлял от 13 до 34,6 %. Сразу в двух регионах, демонстрирующих рост показателя младенческой смертности, доля смертей на дому и на I и II уровнях оказания медицинской помощи составила 34,6 % (табл. 2).

Доля ранней и поздней неонатальной смертности в структуре младенческой смертности составляет до 50 % (табл. 3).

ВЫВОДЫ

В большинстве представленных субъектов смертность в ранний неонатальный период представлена наибольшим числом случаев, поэтому уменьшение потерь в данной группе является основным резервом для снижения младенческой смертности в целом.

Высокий процент смертей на I и II уровнях оказания медицинской помощи в субъектах свидетельствует о недостаточной эффективности предложенных в регионе схем маршрутизации.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1525-11

Резерв снижения младенческой смертности состоит в выявлении управляемых факторов, непосредственно влияющих на смертность. Один из них — организация своевременного и качественного лечения беременных и новорожденных в организациях, соответствующих необходимому уровню оказания медицинской помощи, путем выстраивания эффективной маршрутизации в субъекте.

Для повышения доступности и качества здравоохранения, а также снижения количества перегоспитализаций новорожденных необходимы:

- актуализация региональных и межрегиональных схем маршрутизации при оказании помощи новорожденным, в том числе требующих экстренной хирургической коррекции;
- учет порядков оказания медицинской помощи и принципов территориального планирования (с подробным описанием зон ответственности каждой медицинской организации, находящейся на территории субъекта РФ);
- применение угрозометрических принципов выбора медицинской организации (с формализацией карт оценки тяжести состояния пациента, угрозометрических шкал для оценки риска транспортировки);
- использование возможностей федеральных медицинских организаций, в соответствии с нозологической формой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по ее совершенствованию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 4. С. 4–8. EDN: SXKGXT

2. Громов К.Л., Досычев С.Е., Евтюков Г.М., и др. Современные аспекты организации неонатальной помощи: руководство для врачей / под ред. Д.О. Иванова, Ю.В. Петренко. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2011. 463 с. EDN: QMBUWD

3. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. 2-е изд., расшир. и доп. Санкт-Петербург: Человек, 2009. 612 с. EDN: VDSSXL

4. Иванов Д.О., Зятина В.В. Организация транспортировки новорожденных детей, нуждающихся в интенсивной терапии и реанимации // Вестник Авиценны. 2009. № 1. С. 122–125. EDN: SMOZTB

5. Иванов Д.О., Орёл В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // Педиатр. 2017. Т. 8, № 3. С. 5–14. EDN: ZDMRHZ doi: 10.17816/PED83-14

6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с. EDN: WABRHH

7. Иванов Д.О., Орел В.И., Петренко Ю.В., Зятина В.В. Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013. № 2. С. 19–28. EDN: QAYQSP

8. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е., и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 3. С. 4–19. EDN: ONZSWY

9. Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф. Анализ эффективности системы перинатальной регионализации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 3. С. 18–24. EDN: XWRWOW doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-18-24

10. Орел В.И., Середа В.М., Ким А.В., и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 112–119. EDN: YHGQDD doi: 10.17816/PED81112-119

11. Сыченков Ю.Г, Суханова Л.П. Проблемы организации реанимационной помощи новорожденным в акушерском стационаре // Социальные аспекты здоровья населения. 2012. № 3. EDN: PACMIR Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/409/30//

12. Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 89–94. EDN: YHGQBZ doi: 10.17816/PED8189-94

13. Шувалова М.П., Письменская Т.В., Гребенник Т.К. Результативность третьего уровня системы регионализации перинатальной помощи в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. № 3. С. 2. EDN: YZLIOH

14. World Health Organization. Regional office for Europe. Promoting effective perinatal care (PEPC) in the European region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000. 36 p.

REFERENCES

1. Baĭbarina EN, Filippov OS, Guseva EV. The results of development of an obstetric service in the Russian Federation and the measures for its improvement. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2014;14(4):4–8. EDN: SXKGXT

2. Gromov KL, Dosychev SE, Evtyukov GM, et al. *Modern aspects of the organisation of neonatal care: a guide for doctors*. Ivanov DO, Petrenko YuV, editors. Saint Petersburg: N-L Publishing House; 2011. 463 p. (In Russ.) EDN: QMBUWD

3. Ivanov DO, Evtyukov GM. *Intensive therapy and transport of newborn children. 2nd ed.* Saint Petersburg: Human; 2009. 612 p. (In Russ.) EDN: VDSSXL

4. Ivanov DO, Zyatina VV. The organization of transportation of newborn children needed in intensive therapy and reanimation. *Avicenna bulletin*. 2009;(1):122–125. EDN: SMOZTB

5. Ivanov DO, Oryol VI, Alexandrovich YuS, Prometnoy DV. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):5–14. EDN: ZDMRHZ doi: 10.17816/PED83-14

6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of perinatology*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.) EDN: WABRHH

7. Ivanov DO, Orel VI, Petrenko YuV, Ziatina VV. Assessment of the inter-hospital transport of newborn children. *Bulletin of the Almazov Federal Centre for heart, blood and endocrinology*. 2013;(2):19–28. EDN: QAYQSP

8. Ivanov DO, Yuryev VK, Moiseyeva KE, et al. Dynamics and forecast of mortality among newborns in obstetric organizations of the Russian Federation. *Medicine and health care organization*. 2021;6(3):4–19. EDN: ONZSWY

9. Kovtun OP, Davydova NS, Mukhametshin RF. Perinatal regionalization system: efficiency analysis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):18–24. EDN: XWRWOW doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-18-24

10. Orel VI, Sereda VM, Kim AV, et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112–119. EDN: YHGQDD doi: 10.17816/PED81112-119

11. Sychenkov YuG, Sukhanova LP. The organizational problems of resuscitation care for the newborns in obstetrics inpatient facility. *Social aspects of population health*. 2012;(3). EDN: PACMIR Available from: http://vestnik.mednet.ru/content/view/409/30//

12. Telesh OV, Petrenko YV, Ivanov DO. Possible ways of decline of infantile death rate are in the separate regions of Russian Federation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):89–94. EDN: YHGQBZ doi: 10.17816/PED8189-94

13. Shuvalova MP, Pismenskaya TV, Grebennik TK. Performance of the third level of the system of perinatal care regionalization in the Russian Federation. *Social aspects of population health*. 2017;(3):2. EDN: YZLIOH

14. World Health Organization. Regional office for Europe. *Promoting effective perinatal care (PEPC) in the European region*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000. 36 p.

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Олегович Иванов,** д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологиии акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626;
e-mail: doivanov@yandex.ru

Алексей Владимирович Яковлев, заместитель главного врача по неонатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0002-5537-8559; eLibrary SPIN: 6556-7179;
e-mail: yakovlev.av@hotmail.com

* 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 Obstetricsand Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare 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

Alexey V. Yakovlev, Deputy Chief Physician for Neonatology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5537-8559; eLibrary SPIN: 6556-7179;
e-mail: yakovlev.av@hotmail.com





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/PED15213-22

Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг.

В.Ф. Суховецкая [1], В.Н. Тимченко [1], Т.А. Каплина [1], Е.Б. Павлова [1], Т.М. Чернова [1], С.Л. Баннова [1], М.Д. Субботина [1], О.В. Булина [1], О.И. Афанасьева [2], О.А. Леоничева [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей многообразна. В период пандемии COVID-19 проблема диагностики инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей приобрела особую актуальность.

Цель — анализ этиологической структуры острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг.

Материалы и методы. Представлен анализ данных по этиологии острых респираторных вирусных инфекций, полученных у 1561 пациента в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных в детские инфекционные стационары Санкт-Петербурга в период 2017–2022 гг. Дети были распределены на три возрастные группы: I группа — от 1 мес. до 3 лет (n = 600), II группа — 3–6 лет (n = 534), III группа — старше 6 лет (n = 427). Этиологическая расшифровка проводилась методом ПЦР. Период наблюдения разделили на эпидемические сезоны: 2017/2018, 2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг.

Результаты. Вирусная этиология заболевания у детей диагностирована в 88,6 % случаев. Преобладание вирусов гриппа наблюдалось в 2017/2018 гг. (22,6 %) и в 2018/2019 гг. (23,8 %), а в 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. — доминирование нового (SARS-CoV-2) и сезонных коронавирусов (CoV-OC43 и CoV-229E). Острый ринофарингит регистрировали в 33,5 % случаев и острый бронхит / синдром бронхиальной обструкции — в 25,2 % случаев. Стенозирующий ларинготрахеит чаще отмечали у детей раннего возраста (5,6 %), пневмонии — во всех возрастных группах (3,3–4,2 %). Острые респираторные вирусные инфекции, обусловленные коронавирусами, характеризовались вовлечением в инфекционный процесс как верхних (48,2 %), так и нижних (51,8 %) отделов респираторного тракта.

Заключение. Изучение вирусного пейзажа у госпитализированных детей с респираторной инфекцией в течение 2017–2022 гг. выявило изменение этиологической структуры острых респираторных вирусных инфекций, связанное с появлением в 2019 г. нового коронавируса и постепенным вытеснением из циркуляции других респираторных вирусов.

Ключевые слова: дети; SARS-CoV-2; сезонные коронавирусы; респираторные вирусы; ПЦР.

Как цитировать
Суховецкая В.Ф., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Павлова Е.Б., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И., Леоничева О.А. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг. // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 13–22. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

Рукопись получена: 14.02.2024 **Рукопись одобрена:** 19.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022

Vera F. Sukhovetskaya [1], Vladimir N. Timchenko [1], Tatyana A. Kaplina [1], Elena B. Pavlova [1], Tatyana M. Chernova [1], Svetlana L. Bannova [1], Maria D. Subbotina [1], Oksana V. Bulina [1], Olga I. Afanasieva [2], Olga A. Leonicheva [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The etiological structure of acute respiratory viral infections in children is diverse. During the COVID-19 pandemic, the problem of diagnosing infectious diseases of the respiratory tract in children has become particularly relevant.

AIM: The aim is to analyze the etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in infectious hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022.

MATERIALS AND METHODS: The analysis of data on the etiology of acute respiratory viral infections obtained from 1,561 patients aged 1 month to 17 years hospitalized in children's infectious diseases hospitals in St. Petersburg in the period 2017–2022 is presented. The children were divided into three age groups: group I — 1 month to 3 years (n = 600), group II — 3–6 years (n = 534), group III — older than 6 years (n = 427). The etiological interpretation was carried out by the PCR method. The observation period was divided into epidemic seasons: 2017/2018, 2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022.

RESULTS: The viral etiology of the disease in children was diagnosed in 88.6% of cases. The predominance of influenza viruses was observed in 2017/2018 (22.6%) and 2018/2019 (23.8%), and 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022 — the dominance of new (SARS-CoV-2) and seasonal coronaviruses (CoV-OC43 and CoV-229E). Acute rhinopharyngitis was recorded in 33.5% of cases and acute bronchitis/bronchial obstruction syndrome in 25.2% of cases. Stenosing laryngotracheitis was more often observed in young children (5.6%), pneumonia — in all age groups (3.3–4.2%). Acute respiratory viral infections caused by coronaviruses was characterized by the involvement of both the upper (48.2%) and lower (51.8%) parts of the respiratory tract in the infectious process.

CONCLUSIONS: The study of the viral landscape in hospitalized children with respiratory infection during 2017–2022 revealed a change in the etiological structure of acute respiratory viral infections associated with the appearance of a new coronavirus in 2019 and the gradual displacement of other respiratory viruses from circulation.

Keywords: children; SARS-CoV-2; seasonal coronaviruses; respiratory viruses; PCR.

To cite this article

Sukhovetskaya VF, Timchenko VN, Kaplina TA, Pavlova EB, Chernova TM, Bannova SL, Subbotina MD, Bulina OV, Afanasieva OI, Leonicheva OA. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):13–22. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

Received: 14.02.2024 **Accepted:** 19.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются наиболее часто регистрируемыми заболеваниями среди всех возрастных групп населения, в частности, вследствие многообразия возбудителей: известно порядка 200 вирусных инфекционных агентов, способных вызывать острые заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей. В России каждый год острые респираторные инфекции переносит около 20 % населения страны. В структуре детской инфекционной патологии ОРВИ занимают лидирующее место и являются самыми распространенными со стабильно высоким удельным весом, который по данным Роспотребнадзора Российской Федерации ежегодно составляет более 90 %. Дети болеют в 3 раза чаще, чем взрослые, и являются основными источниками передачи заболевания [4, 9, 11, 14]. ОРВИ характеризуются многообразием клинических проявлений, частым развитием осложнений и возможностью неблагоприятных исходов. Это объясняется их полиэтиологичностью, наличием микст-инфекций, изменчивостью антигенных свойств вирусов и развивающейся резистентностью к лекарственным препаратам, отсутствием вакцин для специфической профилактики респираторных инфекций (за исключением гриппа и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [2, 10, 11, 13].

Наиболее распространенным диагностическим инструментом для расшифровки ОРВИ является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), которую можно использовать для обнаружения вирусной нуклеиновой кислоты в клиническом образце и оценки вирусной нагрузки. Высокая вирусная нагрузка — критерий тяжести, важный для прогноза течения заболевания [7, 9, 13]. Расширение возможностей лабораторной диагностики позволяет проводить этиологическую расшифровку вирусных респираторных инфекций, включая как «классических» возбудителей [гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальных (РС), адено- и риновирусов], так и открытых в последние десятилетия «новых» патогенов (корона-, бока- и метапневмовирусов) [5, 6, 8].

В конце 2019 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и характеризующейся летальностью, которая по данным разных исследователей колеблется в широких пределах — от 0,5 до 15 % [1, 13, 15, 17, 20]. Новая коронавирсная инфекция (COVID-19) может протекать в манифестной и бессимптомной формах. Данные литературы свидетельствуют, что среди заболевших COVID-19 дети составляют от 8,0 до 10,0 % [16, 18, 19, 21].

Цель исследования — анализ этиологической структуры ОРВИ у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках настоящей работы проведено обследование 1761 пациента в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных с острой респираторной инфекцией в детские стационары Санкт-Петербурга в период 2017–2022 гг. Вирусная этиология заболевания подтверждена у 1561 (88,6 %) пациента. Критерии включения в исследование: наличие лихорадки, синдрома интоксикации, катаральных явлений, длительность заболевания не более 3 дней, отсутствие противовирусной, местной антисептической и элиминационной терапии на догоспитальном этапе.

Пациентов с подтвержденной вирусной этиологией заболевания распределили на три возрастные группы: I группа — дети раннего возраста, от 1 мес. до 3 лет (n = 600/38,4 %), II группа — дошкольного возраста, 3–6 лет (n = 534/34,2 %), III группа — старше 6 лет (n = 427/27,4 %).

Период мониторинга этиологической структуры ОРВИ разделили на эпидемические сезоны: 2017/2018, 2018/2019, 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. Для этиологической расшифровки ОРВИ использовали метод мультиплексной ПЦР в реальном времени. Взятие назофарингеального секрета у пациентов проводили в течение первых суток пребывания больного в стационаре. Образцы тестировали на вирусы гриппа A/H3N2, A/H1N1pdm и B, парагриппа, РС-, адено-, корона-, рино-, метапневмо- и бокавирусы. Этиологическую расшифровку новой коронавирусной инфекции проводили путем выявления РНК SARS-CoV-2 в материале из носоглотки больных методом ПЦР с применением зарегистрированных на территории Российской Федерации тест-систем в соответствии с инструкциями по их применению.

Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считали статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$ [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных 1761 человек, госпитализированных с клиникой острой респираторной инфекции в 2017–2022 гг., вирусная этиология заболевания подтверждена у 1561 (88,6 %) пациента. Анализ возрастной структуры детей показал, что основную долю составили пациенты раннего (n = 600/38,4 %) и дошкольного (n = 534/34,2 %) возраста, детей старше 6 лет госпитализировали реже (n = 427/27,4 %), $p < 0,05$. Вирусную инфекцию регистрировали у мальчиков (n = 1005/64,4 %) практически в 2 раза чаще, чем у девочек (n = 556/35,6 %). В 11,4 % (n = 200) случаев результаты обследования на вирусы были отрицательными. Доля расшифрованных ОРВИ в наблюдаемый период оставалась на стабильно высоком уровне во все эпидемические сезоны и составляла: 2017/2018 гг. — 80,5 % (n = 207),

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

2018/2019 гг. — 81,3 % (*n* = 218), 2019/2020 гг. — 87,1 % (*n* = 338), 2020/2021 гг. — 85,4 % (*n* = 292), 2020/2022 гг. — 92,7 % (*n* = 506).

Всего у 1561 пациента идентифицировано 1744 вируса. В структуре выделенных респираторных патогенов в эпидемические сезоны 2017/2018 и 2018/2019 гг. отмечалось преобладание доли вирусов гриппа (*n* = 53/22,6 % и 58/23,8 %) по сравнению с другими возбудителями: вирусами парагриппа (*n* = 22/9,4 % и 18/7,4 %), аденовирусами (*n* = 21/9,0 % и 12/5,0 %), РС-вирусами (*n* = 37/15,8 % и 35/14,3 %), коронавирусами (*n* = 32/13,7 % и 44/18,0 %), риновирусами (*n* = 28/12,0 % и 35/14,3 %), метапневмовирусами (*n* = 19/8,1 % и 20/8,2 %), бокавирусами (*n* = 22/9,4 % и 22/9,0 %) соответственно. В эпидемические сезоны 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. произошло вытеснение из циркуляции вирусов гриппа (*n* = 48/12,8 %, 47/14,4 % и 67/11,8 %), парагриппа (*n* = 12/3,2 %, 12/3,7 % и 31/5,5 %), аденовирусов (*n* = 10/2,7 %, 11/3,4 % и 33/5,8 %), РС-вирусов (*n* = 30/8,0 %, 32/9,8 % и 95/16,8 %), риновирусов (*n* = 36/9,6 %, 43/13,1 % и 57/10,1 %), метапневмовирусов (*n* = 11/3,0 %, 10/3,1 % и 18/3,2 %), бокавирусов (*n* = 14/3,7 %, 11/3,4 % и 25/4,4 %) соответственно за счет статистически значимого увеличения доли коронавирусов в 2019/2020 гг. (*n* = 213/57,0 %), 2020/2021 гг. (*n* = 160/49,1 %) и 2021/2022 гг. (*n* = 240/42,4 %), $p < 0,05$ (рис. 1).

Подавляющее большинство пациентов с ОРВИ (88,3 %) переносили вирусную моноинфекцию: 2017/2018 гг. — 87,0 % (*n* = 180), 2018/2019 гг. — 88,1 % (*n* = 192), 2019/2020 гг. — 89,3 % (*n* = 302), 2020/2021 гг. — 88,4 % (*n* = 258), 2021/2022 гг. — 88,1 % (*n* = 446). Однако в назофарингеальном секрете у 183 (11,7 %) детей выявлены вирусно-вирусные ассоциации: 2017/2018 гг. — 13,0 % (*n* = 27), 2018/2019 гг. — 11,9 % (*n* = 26), 2019/2020 гг. — 10,7 % (*n* = 36), 2020/2021 гг. — 11,6 % (*n* = 34), 2021/2022 гг. — 11,9 % (*n* = 60) (рис. 2).

При этом в 2017/2018 и 2018/2019 гг. более частыми ассоциациями были грипп с аденовирусами (*n* = 9/33,4 % и 8/30,8 %), РС-инфекция с гриппом (*n* = 6/22,2 % и 5/19,2 %) и аденовирусами (*n* = 5/18,5 % и 6/23,1 % соответственно). Редко в данные эпидемические сезоны диагностировали парагрипп с аденовирусной (*n* = 4/14,8 % и 3/11,5 %) и РС-инфекцией (*n* = 3/11,1 % и 4/15,4 % соответственно).

Анализ данных эпидемических сезонов 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. показал, что среди сочетанных инфекций доминировали коронавирусная инфекция с гриппом (*n* = 13/36,1 %, 14/41,2 % и 23/38,3 % соответственно), в два раза реже регистрировали коронавирусную инфекцию с аденовирусами (*n* = 6/16,7 %, 7/20,6 % и 10/16,7 %) и РС-вирусами (*n* = 7/19,4 %, 6/17,6 % и 11/18,3 % соответственно). Другие микст-инфекции в данные эпидемические сезоны составили: коронавирусная инфекция с риновирусами — 13,9 % (*n* = 5), 11,8 % (*n* = 4) и 11,7 % (*n* = 7), бокавирусами — 5,6 % (*n* = 2), 5,9 % (*n* = 2) и 8,3 % (*n* = 5) и метапневмовирусами — 8,3 % (*n* = 3), 2,9 % (*n* = 1) и 6,7 % (*n* = 4) соответственно (рис. 3).

Оценка частоты вовлечения различных отделов респираторного тракта в инфекционный процесс свидетельствует, что в большинстве случаев у больных ОРВИ имели место явления острого ринофарингита (*n* = 523/33,5 %), бронхита / синдрома бронхиальной обструкции (*n* = 394/25,2 %), реже — острого трахеита (*n* = 270/17,3 %), стенозирующего

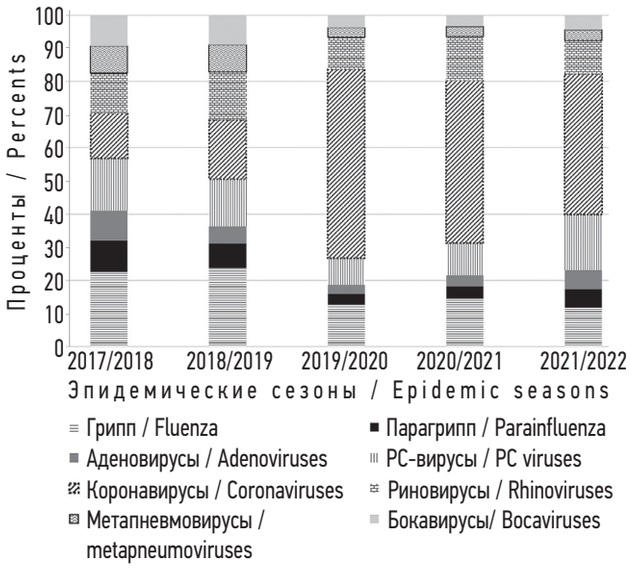


Рис. 1. Структура вирусного пейзажа носоглоточного секрета детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг. (*n* = 1561)
Fig. 1. The structure of the viral landscape of nasopharyngeal secretions of children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022 (*n* = 1561)

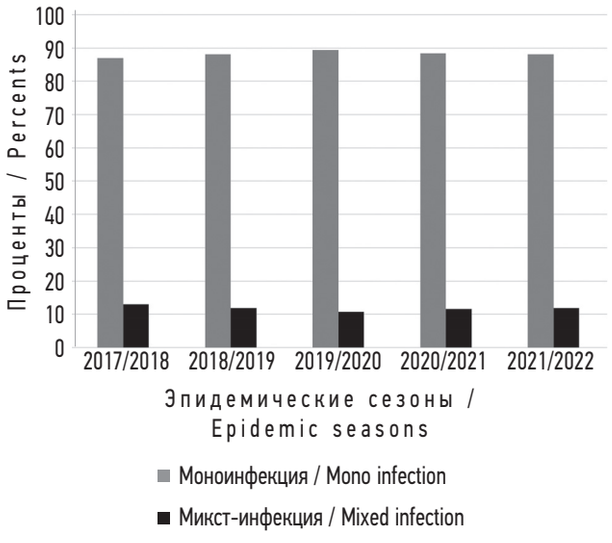
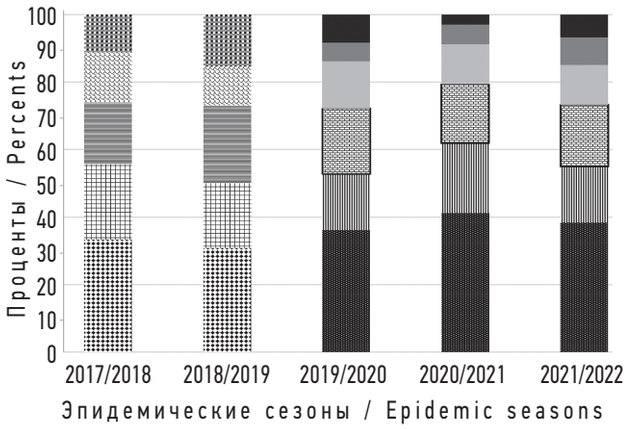


Рис. 2. Частота моно- и микст-инфекций вирусной этиологии у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг. (*n* = 1561)
Fig. 2. The frequency of mono- and mixed infections of viral etiology in children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022 (*n* = 1561)



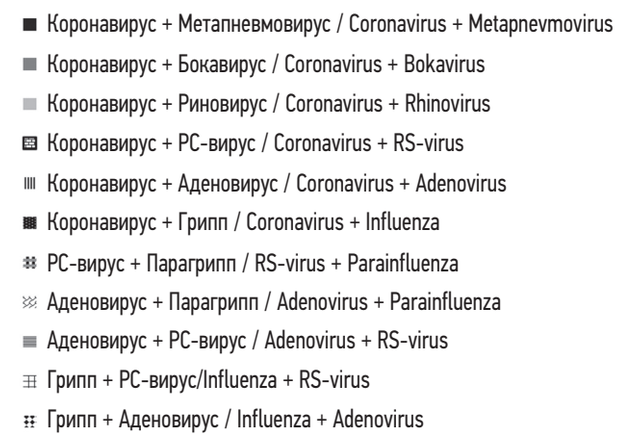


Рис. 3. Структура вирусных микст-инфекций у обследованных детей в 2017–2022 гг. (*n* = 183)
Fig. 3. The structure of viral mixed infections in the examined children in 2017–2022 (*n* = 183)

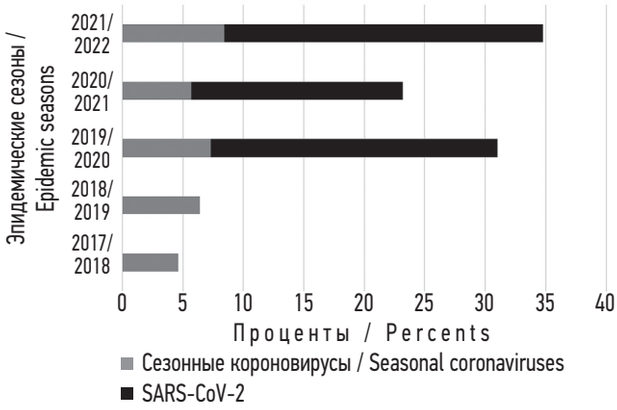


Рис. 4. Удельный вес случаев коронавирусной инфекции у госпитализированных в инфекционные стационары детей различного возраста в 2017–2022 гг. (*n* = 689)
Fig. 4. The proportion of cases of coronavirus infection in children of various ages hospitalized in infectious diseases hospitals in 2017–2022 (*n* = 689)

ларингита (*n* = 198/12,7 %) и пневмонии (*n* = 176/11,3 %). При этом у пациентов раннего и дошкольного возраста чаще регистрировали острые стенозирующие ларингиты (*n* = 87/5,6 % и 68/4,4 % соответственно), в сравнении с детьми старше 6 лет (*n* = 43/2,7 %), $p < 0,05$. Бронхиты диагностировали одинаково часто у детей в возрасте до 3 лет (*n* = 144/9,2 %) и 3–6 лет (*n* = 143/9,15 %), реже — старше 6 лет (*n* = 107/6,9 %), $p < 0,05$. По частоте развития пневмоний у детей разных возрастных групп статистически значимых различий не получено (табл. 1).

В 2017–2022 гг. доля выявленных коронавирусов составила 39,5 % (689 из 1744 всех обнаруженных респираторных вирусов). В 2017/2018 и 2018/2019 гг. регистрировали ОРВИ, этиологически связанные только с сезонными коронавирусами (*n* = 32/4,6 % и 44/6,4 %). Появление в 2019 г. нового коронавируса (SARS-CoV-2) привело к тому, что в 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. вирус SARS-CoV-2 обнаруживали в три раза чаще (*n* = 163/23,7 %, 121/17,5 % и 182/26,4 % соответственно) по сравнению с сезонными коронавирусами (*n* = 50/7,3 %, 39/5,7 % и 58/8,4 % соответственно), $p \leqslant 0,05$ (рис. 4).

Таблица 1. Ведущие клинические синдромы у госпитализированных в инфекционные стационары детей различного возраста с подтвержденной вирусной этиологией заболевания в 2017–2022 гг. (*n* = 1561)

Table 1. Leading clinical syndromes in children of various ages hospitalized in infectious hospitals with confirmed viral etiology of the disease in 2017–2022 (*n* = 1561)

Возраст / Age	Ведущие синдромы, *n*/% / Leading syndromes, *n*/%				
	острый ринофарингит / acute rhinopharyngitis	острый стенозирующий ларингит / acute stenosing laryngitis	острый трахеит / acute tracheitis	острый бронхит / СБО / acute bronchitis / BOS	вирусная пневмония / viral pneumonia
От 1 мес. до 3 лет / 1 month to 3 years	196/12,6*	87/5,6*	108/6,9*	144/9,2*	65/4,2
3–6 лет / years	177/11,3*	68/4,4*	87/5,6	143/9,1*	59/3,8
Старше 6 лет / Older than 6 years	150/9,6	43/2,7	75/4,8	107/6,9	52/3,3
Всего детей / Total children	523/33,5	198/12,7	270/17,3	394/25,2	176/11,3

Примечание. *n* — число пациентов, СБО — синдром бронхиальной обструкции. *Различия статистически значимы при сравнении с группой детей старше 6 лет ($p < 0,05$).
Note. *n* — number of patients, BOS — bronchial obstruction syndrome. *Differences are statistically significant when compared with a group of children older than 6 years ($p < 0.05$).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

Таблица 2. Уровни поражения респираторного тракта при коронавирусной инфекции у детей различного возраста в 2017–2022 гг. (*n* = 689)

Table 2. Respiratory tract lesion levels in coronavirus infection in children of various ages in 2017–2022 (*n* = 689)

Возраст / Age	Уровень поражения респираторного тракта, *n*/% / The level of damage to the respiratory tract, *n*/%	
	верхние дыхательные пути / upper respiratory tract	нижние дыхательные пути / lower respiratory tract
От 1 мес. до 3 лет / 1 month to 3 years	147/21,3*	158/22,9*
3–6 лет / years	103/15,0	109/15,8
Старше 6 лет / Older than 6 years	82/11,9	90/13,1
Всего детей / Total children	332/48,2	357/51,8

Примечание. *n* — число пациентов. *Различия статистически значимы при сравнении с группой детей старше 6 лет ($p < 0,05$).
Note. *n* — number of patients. *Differences are statistically significant when compared with a group of children older than 6 years ($p < 0.05$).

У детей, больных коронавирусной инфекцией, одинаково часто отмечали поражение как верхних (*n* = 332/48,2 %), так и нижних отделов респираторного тракта (*n* = 357/51,8 %). В возрастной структуре пациентов преобладали дети раннего возраста (44,2 %), реже заболевания регистрировали у детей 3–6 лет (30,8 %) и старше 6 лет (25,0 %), $p < 0,05$ (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди госпитализированных детей с острым поражением респираторного тракта вирусная этиология заболевания зарегистрирована в 88,6 % случаев, что, вероятно, связано с ранними сроками госпитализации пациентов (в первые 3 дня от появления первых симптомов), когда имеет место максимальная концентрация вирусов в отделяемом из носоглотки [5]. В инфекционный процесс вовлекались дети всех возрастных групп, однако среди госпитализированных преобладали пациенты раннего возраста (38,4 %) и дошкольники (34,2 %).

Анализ полученных данных показал, что эпидемические сезоны 2017/2018 и 2018/2019 гг. характеризовались одновременной циркуляцией всех респираторных патогенов с преобладающей долей вирусов гриппа — 22,6 и 23,8 % соответственно.

В 2019/2020, 2020/2021 и 2021/2022 гг. отмечалось доминирование коронавирусов в виде моноинфекции и в сочетании как с «классическими» возбудителями ОРВИ (гриппа, парагриппа, РС-, адено- и риновирусов), так и с открытыми в последние десятилетия «новыми» респираторными патогенами (бока- и метапневмовирусами). Данная тенденция увеличения случаев выявления коронавирусной инфекции у госпитализированных детей связана с появлением вируса SARS-CoV-2, который регистрировали в три раза чаще, чем сезонные коронавирусы (CoV-OC43, CoV-229E). Таким образом, преобладание в циркуляции коронавирусов привело к постепенному вытеснению других респираторных вирусных патогенов [1].

Заболевания сочетанной, вирусно-вирусной, этиологии регистрировали в первые часы поступления пациентов в стационар, следовательно, они не являлись результатом нозокомиального заражения и, вероятно, могли быть следствием инфицирования ребенка на фоне персистирующей вирусной инфекции или результатом наслоения одной острой вирусной инфекции на другую (особенно в период развития эпидемий и пандемий респираторных вирусов) [12].

У госпитализированных больных ОРВИ чаще отмечали явления острого ринофарингита (33,5 %) и бронхита / синдрома бронхиальной обструкции (25,2 %). Диагноз стенозирующего ларинготрахеита устанавливали в основном у пациентов раннего (5,6 %) и дошкольного возраста (4,4 %). Пневмонии регистрировали с одинаковой частотой у детей всех возрастных групп. Уровень поражения респираторного тракта у больных коронавирусной инфекцией характеризовался вовлечением в инфекционный процесс как верхних (48,2 %), так и нижних отделов дыхательных путей (51,8 %).

ВЫВОДЫ

1. В эпидемические сезоны 2017/2018 и 2018/2019 гг. вирусный пейзаж дыхательных путей при ОРВИ у госпитализированных детей разного возраста характеризовался доминированием вирусов гриппа в виде моно- и микст-инфекции.

2. Появление в 2019 г. нового коронавируса (SARS-CoV-2) привело к постепенному вытеснению из циркуляции и этиологической структуры ОРВИ у детей других респираторных вирусов, как «классических» (грипп, парагрипп, РС-, адено- и риновирусы), так и «новых» (бока- и метапневмовирусы), за счет статистически значимого увеличения доли сезонных коронавирусов (CoV-OC43 и CoV-229E) и нового SARS-CoV-2 в виде моно-и микст-инфекции в 2019–2022 гг.

3. В 2017–2022 гг. среди госпитализированных с острой респираторной инфекцией преобладали дети раннего

и дошкольного возраста с острым ринофарингитом и острым бронхитом. Острый стенозирующий ларинготрахеит чаще диагностировали у детей в возрасте до 3 лет.

4. Вирус SARS-CoV-2 идентифицировали одинаково часто у детей разного возраста с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения РФ, 2022. 260 с.

2. Гайдук И.М., Ревнова М.О. Профилактика ОРВИ и проблема часто болеющих детей в образовательных учреждениях // Детская медицина Северо-Запада. 2021. Т. 9, № 3. С. 80–81. EDN: KTHGRA

3. Дорохов М.А., Тихомирова А.А., Ваулин Г.Ф. Непараметрические критерии в программе «Statistica»: Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 40 с.

4. Красильников И.А., Орел В.И., Кузнецова Е.Ю., и др. Общественное здоровье и здравоохранение. Санкт-Петербург: Петрополис, 2000.

5. Министерство здравоохранения РФ, Союз педиатров России. Острая респираторная вирусная инфекция. Клинические рекомендации МЗ РФ. Министерство здравоохранения РФ, 2022.

6. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. Министерство здравоохранения РФ, 2021.

7. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В., и др. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. // Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63, № 5. С. 233–239. EDN: SLLVNJ doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239

8. Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Махова М.А., и др. Оценка эффективности использования таргетного мультигенного секвенирования у детей с рекуррентными инфекциями // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 3. С. 20–27. EDN: MNECXB

9. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Михайлов И.Б., и др. Диагностика и лечение детских инфекций: справочник. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. 476 с.

10. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., и др. Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами // Детские инфекции. 2018. Т. 17, № 2. С. 29–33. EDN: USIHCN doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33

11. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., и др. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 1. С. 5–11. EDN: WGAAUF doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11

12. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., и др. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 1. С. 100–106. EDN: OLRHZW doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106

13. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. EDN: WIHTEM doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9

14. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10223. P. 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9

15. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // Nat Rev Microbiol. 2019. Vol. 17, N 3. P. 181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9

16. Hong H., Wang Y., Chang H.-T., Chenb C.-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children // Pediatr Neonatol. 2020. Vol. 61, N 2. P. 131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001

17. Kim Y.-J., Park H., Choi Y.Y., et al. Defining association between COVID-19 and the multisystem inflammatory syndrome in children through the pandemic // J Korean Med Sci. 2020. Vol. 35, N 22. ID e204. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e204

18. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // Acta Paediatr. 2020. Vol. 109, N 6. P. 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270

19. Mustafa N.M., Selimc L.A. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis // J Clin Virol. 2020. Vol. 128. ID 104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395

20. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children // J Med Virol. 2020. Vol. 92, N 7. P. 747–754. doi: 10.1002/jmv.25807

21. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. Vol. 579, N 7798. P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. *Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 17 (14.12.2022)*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 260 p. (In Russ.)

2. Gaiduk IM, Revnova MO. Prevention of ARVI and the problem of frequently ill children in educational institutions. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(3):80–81. (In Russ.) EDN: KTHGRA

3. Dorokhov MA, Tikhomirova AA, Vaulin GF. *Non-parametric criteria in the programm «Statistica»: Tutorial*. Saint Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2019. 40 p. (In Russ.)

4. Krasilnikov IA, Orel VI, Kuznetsova EY, et al. *Public health and public health care*. Saint Petersburg: Petropolis; 2000. (In Russ.)

5. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Paediatricians of Russia. *Acute respiratory viral infection. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)

6. Union of Paediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, National Medical Association of Otorhinolaryngologists. *Acute obstructive laryngitis (croup) and epiglottitis in children. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)

7. Pisareva MM, Eder VA, Buzitskaya ZV, et al. Etiological structure of influenza and other ARVI in St. Petersburg during epidemic seasons 2012–2016. *Problems of Virology*. 2018;63(5):233–239. EDN: SLLVNJ doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239

8. Suspitsyn EN, Janus GA, Makhova MA, et al. Estimation of efficiency of using target multigene sequencing in children with recurrent infections. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(3):20–27. EDN: MNECXB

9. Timchenko VN, Pavlova EB, Mikhailov IB, et al. *Diagnosis and treatment of paediatric infections: a reference book*. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. 476 p. (In Russ.)

10. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Kaplina TA, et al. Etiotropic therapy for acute respiratory viral infections with stenosing laryngotracheitis. *Children infections*. 2018;17(2):29–33. EDN: USIHCN doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33

11. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Chernova TM, et al. Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Children infections*. 2021; 20(1):5–11. EDN: WGAAUF doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11

12. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Chernova TM, et al. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in antiviral therapy choice for children in a hospital setting. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(1):100–106. EDN: OLRHZW doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106

13. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, et al. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *Children infections*. 2021;20(2):5–9. EDN: WIHTEM doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9

14. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9

15. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9

16. Hong H, Wang Y, Chang H-T, Chenb C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001

17. Kim Y-J, Park H, Choi YY, et al. Defining association between COVID-19 and the multisystem inflammatory syndrome in children through the pandemic. *J Korean Med Sci*. 2020;35(22):e204. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e204

18. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270

19. Mustafa NM, Selimc LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;128:104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395

20. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;92(7):747–754. doi: 10.1002/jmv.25807

21. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

ОБ АВТОРАХ

***Вера Федотовна Суховецкая,** канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vera F. Sukhovetskaya,** MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Владимир Николаевич Тимченко, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Каплина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Елена Борисовна Павлова, канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail infarm@bk.ru

Татьяна Маратовна Чернова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Светлана Леонидовна Баннова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Мария Дмитриевна Субботина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Оксана Владимировна Булина, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Ольга Ивановна Афанасьева, д-р мед. наук, заведующий отделением респираторных вирусных инфекций у детей, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1229-171X; eLibrary SPIN: 5120-6649; e-mail: olga-afanaseva57@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir N. Timchenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Tatyana A. Kaplina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Elena B. Pavlova, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail infarm@bk.ru

Tatyana M. Chernova, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Svetlana L. Bannova, MD, PhD, Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Maria D. Subbotina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Oksana V. Bulina, Associate Professor, Department of Rehabilitology Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Olga I. Afanasieva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Respiratory Viral Infections in Children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1229-171X; eLibrary SPIN: 5120-6649; e-mail: olga-afanaseva57@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Ольга Алексеевна Леоничева, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-7458-0466; eLibrary SPIN: 7767-6480; e-mail: recka2007@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Olga A. Leonicheva, Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-7458-0466; eLibrary SPIN: 7767-6480; e-mail: recka2007@rambler.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15213-22

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

Клиническая значимость уровня цистатина С в плазме крови в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных

А.А. Волкова [1], Е.М. Козлова [1], Е.Г. Новопольцева [1], Г.Л. Шунькина [2], А.Н. Колчина [1], Н.А. Рахманова [3], О.А. Шмелева [1]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;
[2] Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия;
[3] Городская клиническая больница № 40 (Областной перинатальный центр), Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Острое повреждение почек — один из наиболее распространенных синдромов у недоношенных новорожденных, нуждающихся в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Ранняя диагностика острого повреждения почек у таких пациентов крайне затруднена из-за отсутствия специфичных признаков, морфофункциональной незрелости, низкой чувствительности и специфичности маркеров почечной дисфункции.

Цель — оценить клиническую значимость концентрации цистатина С в плазме крови в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы. Проведено первичное проспективное нерандомизированное исследование, куда вошло 100 недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 37 нед. и весом при рождении до 1500 г. Показатели функционального состояния почек (креатинин, темп диуреза, цистатин С) оценивали на первые, третьи и седьмые сутки жизни.

Результаты. Низкий вес при рождении (p = 0,001; ОШ = 0,226), необходимость проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (p = 0,012; ОШ = 6,32) и инотропной поддержки (p = 0,025; ОШ = 4,99) ассоциированы с высоким риском развития острого повреждения почек. Установлена прямая корреляционная зависимость между наличием острого повреждения почек, уровнем креатинина (p = 0,001, r = 0,688) и цистатина С (p = 0,001, r = 0,689) в плазме крови. Первое повышение уровня креатинина в плазме крови относительно базального у недоношенных новорожденных с острым повреждением почек отмечается с третьих суток жизни, что статистически значимо по сравнению с показателями детей без него (91,0 vs 57,0 ммоль/л; p < 0,001). Концентрация цистатина С у пациентов с острым повреждением почек увеличена с первых суток жизни (1,85 vs 1,57 нг/мл) и продолжает неуклонно возрастать к седьмым суткам (2,27 vs 1,84 нг/мл; p < 0,001).

Заключение. Увеличение концентрации цистатина С у недоношенных новорожденных с острым повреждением почек отмечается уже с первых суток жизни и нарастает в динамике, что позволяет считать его высокочувствительным и значимым маркером дисфункции почек в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: острое повреждение почек; креатинин; цистатин С; недоношенный новорожденный; экстремально низкая масса тела при рождении; очень низкая масса тела при рождении.

Как цитировать

Волкова А.А., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г., Шунькина Г.Л., Колчина А.Н., Рахманова Н.А., Шмелева О.А. Клиническая значимость уровня цистатина С в плазме крови в диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 23–30. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

Рукопись получена: 15.02.2024 **Рукопись одобрена:** 14.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

Clinical relevance of plasma cystatin C in the diagnosis of acute kidney injury in preterm infants

Anastasia A. Volkova [1], Elena M. Kozlova [1], Ekaterina G. Novopoltseva [1], Galina L. Shunkina [2], Anastasia N. Kolchina [1], Nadezhda A. Rakhmanova [3], Anastasia O. Shmeleva [1]

[1] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
[2] Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;
[3] City Hospital No. 40, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute kidney injury is one of the most common syndromes in premature neonates requiring treatment in intensive care units. Early diagnosis of acute kidney injury in these patients is extremely difficult due to lack of specific signs, morphofunctional immaturity, low sensitivity and specificity of renal dysfunction markers.

AIM: The aim of the study is to assess the clinical significance of plasma cystatin C concentration in the diagnosis of acute kidney injury in premature newborns in the early neonatal period.

MATERIALS AND METHODS: The design was a primary, prospective, non-randomised study including 100 preterm neonates with gestational age less than 37 weeks and birth weight up to 1500 g. Indicators of renal functional status (creatinine, diuresis rate, cystatin C) were assessed on the first, third and seventh days of life.

RESULTS: Low birth weight (p = 0.001; OR = 0.226), the need for invasive control mechanical ventilation (p = 0.012; OR = 6.32) and inotropic therapy (p = 0.025; OR = 4.99) are associated with a high risk of acute kidney injury development. A direct correlation was found between the presence of acute kidney injury, plasma creatinine (p = 0.001, r = 0.688) and cystatin C (p = 0.001, r = 0.689) levels. The first increase in plasma creatinine levels relative to basal levels in preterm neonates with acute kidney injury was noted from the third day of life, which was statistically significant compared to those of children without acute kidney injury (91.0 vs 57.0 mmol/l; p < 0.001). The concentration of cystatin C in patients with acute kidney injury is increased from the first day of life (1.85 vs 1.57 ng/ml) and continues to steadily increase by the seventh day of life (2.27 vs 1.84 ng/ml; p < 0.001).

CONCLUSIONS: Increased concentration of cystatin C in preterm neonates with acute kidney injury is observed from the first day of life and increases in dynamics, which allows us to consider it a highly sensitive and significant marker of renal dysfunction in the early neonatal period.

Keywords: acute kidney injury; creatinine; cystatin C; preterm newborn; extremely low birth weight; very low birth weight.

To cite this article
Volkova AA, Kozlova EM, Novopoltseva EG, Shunkina GL, Kolchina AN, Rakhmanova NA, Shmeleva AO. Clinical relevance of plasma cystatin C in the diagnosis of acute kidney injury in preterm infants. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):23–30. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

Received: 15.02.2024 **Accepted:** 14.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острое повреждение почек (ОПП) остается одним из самых распространенных патологических синдромов в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [3, 5, 13]. Отсроченные диагностика и терапия ОПП часто приводят к утяжелению общего состояния ребенка, более длительному его нахождению в ОРИТН, что многократно повышает риск летальности и инвалидизации в будущем [14].

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют единые рекомендации по диагностике и лечению ОПП у новорожденных детей. Основная информация по данной патологии у новорожденных отражена в протоколах международной организации по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes) и проекте клинических рекомендаций, предложенных Российским обществом неонатологов и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [6, 17]. Однако основное внимание в них уделено доношенным новорожденным, в то время как вопросы диагностики и лечения ОПП у недоношенных и особенно глубоко недоношенных детей остаются открытыми.

Несомненно, что риск развития ОПП у недоношенных новорожденных более высок по сравнению с доношенными. Это связано с незавершенным органогенезом — недоношенный ребенок рождается с меньшим запасом почечных клубочков, часть из которых имеет аномальную структуру и неспособны адекватно функционировать [10, 12].

Сопутствующие патологические состояния, инвазивная интенсивная терапия, использование нефротоксичных препаратов у данных пациентов также отрицательно влияют на нефрогенез и функциональное состояние почек. Поэтому у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении особенно важна ранняя диагностика ОПП для своевременной коррекции терапии и сохранения максимального количества нефронов [2].

Определение стандартных маркеров ОПП (креатинин в сыворотке крови, уровень диуреза) у данной группы пациентов не всегда позволяет своевременно выявить патологический процесс. Известно, что у недоношенных новорожденных часто развивается физиологическая полиурия, связанная с незрелостью канальцевого аппарата. Концентрация сывороточного креатинина может длительно оставаться в пределах нормальных значений, при этом первое повышение его уровня наблюдается только при утрате 30 % функционирующих нефронов [8, 11]. Кроме этого, выбор методики анализа, преобладание катаболизма, повышенная концентрация общего билирубина в крови, питание с высоким содержанием белка могут негативно повлиять на результат исследования [1, 18]. Более показателен прирост креатинина в динамике, но у недоношенных новорожденных частые повторные исследования биохимических показателей в крови могут привести к ятрогенной анемии и ухудшению состояния. Поскольку ОПП может быть гетерогенным, на сегодняшний день известны другие маркеры (KIM-1, NGAL, TIMP-2, IGFBP7, b_2-микроглобулин и т. д.), подтвердившие свою эффективность в диагностике ОПП во взрослой и педиатрической практике [7, 16]. Факторами, ограничивающими использование указанных маркеров в клинической практике для диагностики ОПП, являются высокая стоимость исследования, дефицит оборудования и расходного материала, а также отсутствие мультицентровых исследований, оценивающих их чувствительность и специфичность у недоношенных. К одному из показателей, подтвердивших свою эффективность в диагностике ОПП в неонатальной практике, относят цистатин С [4, 15, 19].

Цистатин — низкомолекулярный белок, принадлежащий к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезирующийся с постоянной скоростью всеми ядросодержащими клетками организма. Он свободно фильтруется через клубочковую мембрану и полностью метаболизируется в почках, практически не секретируется проксимальными почечными канальцам. Концентрация данного маркера в организме постоянная, ее изменения зависят только от функционального состояния почек [6].

Цель исследования — оценить клиническую значимость концентрации цистатина С в плазме крови в диагностике ОПП у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» отдельного подразделения «Перинатальный центр» (ГБУЗ НО ГКБ № 40 ОП «ОПЦ») и одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 02.06.2023).

Дизайн исследования — первичное проспективное нерандомизированное, куда вошло 100 недоношенных новорожденных. Критерии включения: недоношенность (срок гестации менее 37 нед.), вес при рождении ⩽1500 г, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критерии не включения: срок гестации более 37 нед., наличие врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, терминальное состояние, летальный исход до 168 ч жизни, отсутствие информированного согласия родителей на участие пациента в исследовании.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель / Indices	Основная группа / Main group (n = 28)	Группа сравнения / Reference group (n = 72)	p
Вес при рождении, г / Birth weight, g	990,0 [810,0–1100,0]	1145,0 [945,0–1340,0]	0,008*
Длина тела при рождении, см / Birth length, cm	35,0 [31,5–38,0]	37,0 [34,5–40,0]	0,014*
Срок гестации, нед. / Gestational age, weeks	26,50 [25,00–28,50]	29,0 [27,50–31,00]	0,001*
Оценка по шкале Апгар ⩽3 баллов на 1 мин, абс. / APGAR score 3 or less at 1 minute, n	9 (32,1 %)	15 (20,8 %)	0,234
Искусственная вентиляция легких, абс. / Control mechanical ventilation, n	25 (89,3 %)	46 (63,9 %)	0,012*, ОШ = 6,32
Инотропная поддержка, абс. / Inotropic therapy, n	13 (46,4 %)	17 (23,6 %)	0,025*, ОШ = 4,99
Экстремально низкая масса тела, абс. / Extremely low birth weight, n	20 (71,4 %)	26 (36,1 %)	0,001*, ОШ = 0,226
Трансфузия свежезамороженной плазмы, абс. / Fresh-frozen plasma, n	4 (14,3 %)	6 (8,3 %)	0,449
Иммунотерапия, абс. / Immunotherapy, n	6 (21,4 %)	18 (25 %)	0,401

*Различия статистически значимы. / *Differences statistically significant.

Состояние всех новорожденных при рождении было оценено по шкале Апгар, проведена антропометрия, проведены мероприятия, направленные на стабилизацию состояния в родильном зале*.

В зависимости от наличия ОПП в раннем неонатальном периоде все дети были разделены на две группы: основную (n = 28) и контрольную (n = 72). Характеристика новорожденных представлена в табл. 1.

Новорожденные основной группы (n = 28), в зависимости от веса при рождении, были также разделены на группы: группа 1 (ЭНМТ), вес при рождении составлял менее 1000 г (n = 8), группа 2 (ОНМТ) — вес при рождении от 1000 до 1500 г (n = 20).

Всем детям проводили необходимые клинико-лабораторные исследования в стандартные диагностические дни для ОРИТН: 1, 3 и 7-е сутки жизни, с дополнительным определением уровня цистатина С в сыворотке крови. Для биохимического анализа забиралась кровь из периферической вены в одноразовую стерильную вакуумную пробирку с активатором. Определение содержания креатинина в сыворотке крови проводилось на аппарате MINDRAY BS-240pro, концентрации цистатина С — на аппарате Thermo Scientific Konelab PRIME60 analyser.

Статистический анализ первичных данных выполнен с применением программного обеспечения Microsoft Office и IBM SPSS Statistics v26.0. С целью выбора метода анализа, каждые из сравниваемых совокупностей оценивали на предмет ее соответствия закону нормального распределения, для этого использовали критерий Колмогорова–Смирнова, рекомендуемый при числе исследуемых более 60. В связи с типом распределения, отличным от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q_1–Q_3], обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. О статистической значимости различий двух независимых выборок судили по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. С целью оценки влияния факторов на результирующую переменную использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена), тесноту корреляционной связи оценивали по шкале Чеддока. Для исследований типа «до – после» у пациентов использовали критерий Фридмана. Различия считали статистически значимыми при p < 0,005.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первой неделе жизни у всех пациентов олигурия отсутствовала, что свидетельствует о превалировании неолигоурического варианта ОПП, связанного с незрелостью почечных канальцев. С 1-х суток жизни данная группа пациентов получала инфузионную и при необходимости инотропную терапию, что может влиять на длительно сохраняющийся диурез. Повышение креатинина и цистатина С отмечалось у одних и тех же пациентов (основная группа). Полученные результаты согласуются с результатами других авторов [2, 9, 18].

*Методическое письмо Министерства здравоохранения РФ от 04.03.2020 № 15-4/И/2-2570 «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале».

Таблица 2. Динамика показателей функции почек у недоношенных новорожденных в зависимости от наличия острого почечного повреждения, *Me* [Q_1–Q_3]

Table 2. Dynamics of renal function parameters in premature newborns depending on the presence of acute renal injury, *Me* [Q_1–Q_3]

Сутки жизни / Day of life	Группа / Group	Маркер острого повреждения почек / Acute kidney injury markers	
		креатинин, мкмоль/л / creatinine, μmol/l	цистатин С, нг/мл, / cystatin C, ng/ml
1-е сутки / 1 day	Основная / Main (*n* = 28)	38,00 [28,00–42,50]	1,85 [1,72–2,02]
	Контрольная / Reference (*n* = 72)	42,50 [33,50–46,50]	1,57 [1,34–1,94]
3-и сутки / 3 day	Основная / Main (*n* = 28)	91,00 [70,00–103,00]	2,06 [1,74–2,16]
	Контрольная / Reference (*n* = 72)	57,00 [52,00–70,0]	1,52 [1,32–1,90]
7-е сутки / 7 day	Основная / Main (*n* = 28)	124,50 [79,00–155,00]	2,27 [2,07–2,66]
	Контрольная / Reference (*n* = 72)	52,50 [41,00–67,50]	1,84 [1,40–2,12]

Таблица 3. Показатели функции почек у недоношенных новорожденных с острым почечным повреждением в зависимости от массы тела при рождении, *Me* [Q_1–Q_3]

Table 3. Measures of renal function in preterm neonates with acute kidney injury by birth weight, *Me* [Q_1–Q_3]

Сутки жизни / Day of life	Группа / Group	Маркер острого повреждения почек / Acute kidney injury markers	
		креатинин, мкмоль/л / creatinine, μmol/l	цистатин С, нг/мл, / cystatin C, ng/ml
1-е сутки / 1 day	ОНМТ / VLBW (*n* = 8)	37,00 [34,50–45,50]	1,75 [1,78–1,92]
	ЭНМТ / ELBW (*n* = 20)	41,00 [40,00–42,50]	1,89 [1,73–2,17]
3-и сутки / 3 day	ОНМТ / VLBW (*n* = 8)	66,00 [61,00–68,00]	1,95 [1,75–2,21]
	ЭНМТ / ELBW (*n* = 20)	94,00 [81,00–104,0]	2,09 [1,86–2,15]
7-е сутки / 7 day	ОНМТ / VLBW (*n* = 8)	117,0 [104,00–148,50]	2,14 [2,06–2,50]
	ЭНМТ / ELBW (*n* = 20)	132,00 [78,50–152,00]	2,51 [2,64–3,27]

Примечание. ОНМТ — очень низкая масса тела, ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.
Note. VLBW — very low birth weight, ELBW — extremely low birth weight.

Сроки первого повышения концентрации цистатина С и креатинина, а также динамика прироста исследуемых маркеров различалась. В частности, в основной группе на 1-е сутки жизни отмечается статистически значимо более низкая концентрация креатинина в отличие от группы сравнения (p = 0,004). Несмотря на это, с 3-х суток жизни отмечается стабильная тенденция к нарастанию концентрации в основной группе, к 7-м суткам уровень креатинина повышается до 124,50 [79,00–155,00] ммоль/л, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения (p < 0,001). Цистатин С у детей с ОПП был статистически значимо выше уже в 1-е сутки жизни (p < 0,001) и продолжал нарастать к 7-м суткам, что было характерно только для пациентов данной группы. К 7-м суткам теснота связи между исследуемыми показателями повышается, что свидетельствует о их большей информативности (табл. 2). Установлена прямая корреляционная зависимость между наличием ОПП, уровнем креатинина (p = 0,001, r = 0,688) и цистатина С (p = 0,001, r = 0,689) в плазме крови.

В связи с тем, что дети основной группы имели различную массу тела при рождении, что также влияет на становление и развитие почечных функций в неонатальном периоде, в ходе исследования была проведена сравнительная характеристика показателей в зависимости от массы тела. В основной группе было 20 пациентов с ЭНМТ (71,4 %) и 8 детей с ОНМТ (28,6 %). Данные различия статистически значимы, а шансы возникновения ОПП у недоношенного новорожденного, имеющего ЭНМТ, повышались в 10 раз (p = 0,001, ОШ = 10,123). Сравнительная оценка показателей функции почек у данной группы пациентов представлена в табл. 3.

В группе пациентов с ЭНМТ к 7-м суткам отмечается статистически значимое повышение уровня креатинина (в 2,6 раз), цистатина С (в 1,13 раз) по сравнению с показателями на 1-е сутки жизни. У пациентов с ОНМТ к 7-м суткам жизни выявлено повышение уровня креатинина в 2 раза и цистатина С в 1,4 раза.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15223-30

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Количество недоношенных новорожденных с развившимся ОПП на первой неделе жизни в нашем исследовании составило 28 %, что соответствует результатам других крупных исследований на эту тему за последние годы. При анализе пациентов с ОПП было выявлено, что дети с ЭНМТ имели более высокий шанс развития данной патологии. Полученный результат позволяет говорить о том, что дети с крайне низкой массой тела при рождении более уязвимы к ОПП из-за морфофункциональной незрелости мочевыделительной системы, меньшего количества заложенных внутриутробно клубочков.

Пациенты, требующие проведения более интенсивной терапии, включавшей в себя проведение искусственной вентиляции легких, применение инотропных препаратов имели более высокий риск развития исследуемого синдрома. Полученные результаты подтверждают, что ОПП вносит существенный вклад на развитие у пациента синдрома полиорганной недостаточности.

Общепринятые маркеры острого повреждения почек показали свою низкую диагностическую способность у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. В первые 7 сут жизни ни у одного пациента не было выявлено олигурии, наоборот отмечалась тенденция к полиурии. Уровень креатинина и цистатина С в динамике повышался у одних и тех же детей, но темп и время нарастания были разными. Учитывая механизмы секреции креатинина и метаболизма цистатина С, можно говорить о страдании клубочковых функций почек при формировании ОПП в раннем неонатальном периоде у исследуемой группы. Из-за отсутствия единых принятых нормальных значений сывороточного креатинина и цистатина С у недоношенных новорожденных необходимо оценивать данные показатели в динамике. Первые повышения концентрации креатинина появились на 3-и сутки жизни недоношенного новорожденного, и только к 7-м суткам жизни можно было точно оценить динамику нарастания уровня креатинина. Цистатин С был информативен уже с 1-х суток и имел четкую динамику прироста, как на 3-и, так и на 7-е сутки. Полученные данные позволяют говорить о диагностической ценности цистатина С в качестве маркера ОПП у недоношенных новорожденных, особенно с крайне низкой массой тела в раннем неонатальном периоде. Необходимо определить нормальные интервалы значений для возможности выявления больных после однократного обследования.

ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении выявлено в 28 % случаев, при этом во всех случаях имел место неолигурический вариант почечной дисфункции.

2. Низкий вес при рождении, необходимость проведения инвазивной искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки ассоциированы с высоким риском развития дисфункции почек у недоношенных новорожденных.

3. Увеличение концентрации цистатина С у недоношенных новорожденных с острым повреждением почек отмечается уже с первых суток жизни, что позволяет считать его чувствительным и значимым маркером дисфункции почек в раннем неонатальном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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, finalapproval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батаева Е.П., Зеленева А.Ю. Острое почечное повреждение у новорожденных, проблемы диагностики // Забайкальский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 3–7. EDN: ZBQCHJ

2. Макулова А.И., Золотарева Л.С., Аборин С.В., и др. Острое почечное повреждение у новорожденных в неонатальных отделениях реанимации: результаты многоцентрового исследования // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 1. С. 8–23. EDN: QGEUWK doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-1-8-23

3. Макулова А.И., Золотарева Л.С., Кузнецова И.В., и др. Эпидемиология острого почечного повреждения у новорожденных в отделениях реанимации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 1. С. 58–64. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-58-64

4. Плотников Е.Ю., Павленко Т.А., Певзнер И.Б., и др. Острое почечное повреждение у новорожденных: от экспериментальных моделей к клинике. В кн.: Сборник статей Международной кон-

ференции: «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». Т. 2; 22–25 мая 2017 г.; Пущино. Пущино: Fix-Print, 2017. С. 549–553.
5. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С. Диагностика и методы терапевтической коррекции острого почечного повреждения у недоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 218–219. EDN: UMOTUJ
6. Чугунова О.Л., Козлова Е.М., Сафина А.И., и др. Острое повреждение почек у новорожденных детей. Проект клинических рекомендаций. Режим доступа: https://www.raspm.ru/files/opp.pdf
7. Abouhadid M.A., Abdel Gawad T.A., El Gebaly H.H., et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 as an early predictor for acute kidney injury in critically ill children // Int J Health Sci. 2023. Vol. 17, N 4. P. 22–28.
8. Allegaert K., Smits A., Mekahli D., van den Anker J.N. Creatinine at birth correlates with gestational age and birth weight: another factor of the imbroglio in early neonatal life // Neonatology. 2020. Vol. 117, N 5. P. 637–640. doi: 10.1159/000510658
9. Aziz K.B., Schles E.M., Makker K., Wynn J.L. Frequency of acute kidney injury and association with mortality among extremely preterm infants // JAMA Network Open. 2022. Vol. 5, N 12. ID e2246327. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46327
10. Barbosa J.D.S., Silva Júnior G.B.D., Meneses G.C., et al. Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis // Braz J Nephrol. 2022. Vol. 44, N 1. P. 97–108. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2020-0222
11. Coleman C., Tambay Perez A., Selewski D.T., Steflik H.J. Neonatal acute kidney injury // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. ID 842544. doi: 10.3389/fped.2022.842544
12. Chen C.-C., Chu C.-H., Lin Y.-C., et al. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants // Pediatr Res. 2023. Vol. 94, N 4. P. 1530–1537. doi: 10.1038/s41390-023-02650-x
13. Chisavu F., Gafencu M., Stroescu R., et al. Acute kidney injury in children: incidence, awareness and outcome — a retrospective cohort study // Sci Rep. 2023. Vol. 13, N 1. ID 15778. doi: 10.1038/s41598-023-43098-7
14. De Mul A., Parvex P., Héneau A., et al. Urine output monitoring for the diagnosis of early-onset acute kidney injury in very preterm infants // Clin J Am Soc Nephrol. 2022. Vol. 17, N 7. P. 949–956. doi: 10.2215/CJN.15231121
15. El-Sadek A.E., El-Gamasy M.A., Behiry E.G., et al. Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates // J Pediatr Urol. 2020. Vol. 16, N 2. P. 206.e1–206.e8. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.12.001
16. Matsushita F.Y., Jornada Krebs V.L., 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
17. Stevens P.E., Levin A.; BSc for the Kidney, BSc for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline // Ann Intern Med. 2012. Vol. 158, N 11. P. 825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
18. Wu Y., Wang H., Pei J., et al. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Nephrol. 2022. Vol. 37, N 2. P. 275–287. doi: 10.1007/s00467-021-05251-0
19. Xu X., Nie S., Xu H., et al. Detecting neonatal AKI by serum cystatin C // J Am Soc Nephrol. 2023. Vol. 34, N 7. P. 1253–1263. doi: 10.1681/ASN.0000000000000125

REFERENCES

1. Bataeva EP, Zeleneva AYu. Acute renal injury in newborns, diagnostic problems. *Transbaikal Medical Journal*. 2019;(1):3–7. (In Russ.) EDN: ZBQCHJ
2. Makutova AI, Zolotareva LS, Aborin SV, et al. Acute kidney injury in newborns treated in intensive care units: results of a multicenter study. *Neonatology: news, views, education*. 2021;9(1):8–23. EDN: QGEUWK doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-1-8-23
3. Makulova AI, Zolotareva LS, Kuznetsova IV, et al. Epidemiology of acute kidney injury in newborns in the intensive care unit. *"Pediatria". Zhurnal im G.N. Speransky*. 2020;99(1):58–64. EDN: VKEVTE doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-58-64
4. Plotnikov EYu, Pavlenko TA, Pevzner IB, et al. Acute renal injury in newborns: from experimental models to clinic. In: *Proceeding of the International conferences: "Receptors and intracellular signaling". Vol. 2*; 2017 May 22–25; Pushchino. Pushchino: Fix-Print; 2017. P. 549–553. (In Russ.)
5. Chugunova OL, Dumova SV, Foktova AS. Diagnosis and methods of therapeutic correction of acute kidney injury in premature neonates. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015;60(4):218–219. (In Russ.) EDN: UMOTUJ
6. Chugunova OL, Kozlova EM, Safina AI, et al. *Acute kidney injury in newborn children. Draft clinical recommendations*. Available from: https://www.raspm.ru/files/opp.pdf (In Russ.)
7. Abouhadid MA, Abdel Gawad TA, El Gebaly HH, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 as an early predictor for acute kidney injury in critically ill children. *Int J Health Sci*. 2023;17(4):22–28.
8. Allegaert K, Smits A, Mekahli D, van den Anker JN. Creatinine at birth correlates with gestational age and birth weight: another factor of the imbroglio in early neonatal life. *Neonatology*. 2020; 117(5):637–640. doi: 10.1159/000510658
9. Aziz KB, Schles EM, Makker K, Wynn JL. Frequency of acute kidney injury and association with mortality among extremely preterm infants. *JAMA Network Open*. 2022;5(12):e2246327. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46327
10. Barbosa JDS, Silva Júnior GBD, Meneses GC, et al. Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis. *Braz J Nephrol*. 2022;44(1):97–108. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2020-0222
11. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT, Steflik HJ. Neonatal acute kidney injury. *Front Pediatr*. 2022;10:842544. doi: 10.3389/fped.2022.842544
12. Chen C-C, Chu C-H, Lin Y-C, et al. Preceding risks and mortality outcomes of different neonatal acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res*. 2023;94(4):1530–1537. doi: 10.1038/s41390-023-02650-x
13. Chisavu F, Gafencu M, Stroescu R, et al. Acute kidney injury in children: incidence, awareness and outcome —

a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):15778. doi: 10.1038/s41598-023-43098-7
14. De Mul A, Parvex P, Héneau A, et al. Urine output monitoring for the diagnosis of early-onset acute kidney injury in very preterm infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(7):949–956. doi: 10.2215/CJN.15231121
15. El-Sadek AE, El-Gamasy MA, Behiry EG, et al. Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates. *J Pediatr Urol*. 2020;16(2):206.e1–206.e8. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.12.001
16. Matsushita FY, Jornada Krebs VL, 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
17. Stevens PE, Levin A; BSc for the Kidney, BSc for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2012;158(11):825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
18. Wu Y, Wang H, Pei J, et al. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(2):275–287. doi: 10.1007/s00467-021-05251-0
19. Xu X, Nie S, Xu H, et al. Detecting neonatal AKI by serum cystatin C. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(7):1253–1263. doi: 10.1681/ASN.0000000000000125

ОБ АВТОРАХ

***Анастасия Александровна Волкова,** ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-0560-616X; eLibrary SPIN: 8040-3716; e-mail: chagan89@yandex.ru

Елена Михайловна Козлова, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-1173-2130; eLibrary SPIN: 9784-8965; e-mail: pediatrnn@list.ru

Екатерина Геннадьевна Новопольцева, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0001-8492-1509; eLibrary SPIN: 9551-6784; e-mail: eknovopol@mail.ru

Галина Леонидовна Шунькина, канд. биол. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0002-5916-1840; e-mail: galina1363@mail.ru

Анастасия Николаевна Колчина, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0000-0001-9290-3060; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Надежда Александровна Рахманова, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» ОП «ОПЦ», Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0009-0006-8243-1665; e-mail: trype@mail.ru

Анастасия Олеговна Шмелева, ординатор кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ORCID: 0009-0009-0611-0933; e-mail: nastyabynthyth78@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Anastasia A. Volkova,** Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Paediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1 Minina and Pozharskogo sq., 603005, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0003-0560-616X; eLibrary SPIN: 8040-3716; e-mail: chagan89@yandex.ru

Elena M. Kozlova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Paediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-1173-2130; eLibrary SPIN: 9784-8965; e-mail: pediatrnn@list.ru

Ekaterina G. Novopoltseva, Dr. Sci. (Medicine), Professor, head of Department of Faculty and Polyclinic Paediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0001-8492-1509; eLibrary SPIN: 9551-6784; e-mail: eknovopol@mail.ru

Galina L. Shunkina, PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-5916-1840; e-mail: galina1363@mail.ru

Anastasia N. Kolchina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department of Hospital Paediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0001-9290-3060; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Nadezhda A. Rakhmanova, MD, Anaesthesiologist and Resuscitator of the Neonatal Intensive Care Unit, City Hospital No. 40, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0009-0006-8243-1665; e-mail: trype@mail.ru

Anastasia O. Shmeleva, MD, Resident of the F.D. Agafonov Department of Paediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0009-0009-0611-0933; e-mail: nastyabynthyth78@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

Влияние трансформирующего фактора роста бета на эндотелиальную дисфункцию у детей с артериальной гипертензией

Н.А. Ревенко, Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина, О.А. Ревенко, Т.В. Полоневич

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Хронические неинфекционные сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и артериальная гипертензия, берут свое начало в детском и подростковом возрасте. Наличие и выраженность ранних изменений артерий ассоциируется с наличием стандартных факторов риска. Структурно-функциональные нарушения сосудистого русла при артериальной гипертензии представлены дисфункцией компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, нарушением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и нарушением гуморальной, метаболической и миогенной регуляции сосудистого тонуса.

Цель — оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и определить значение трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в ее развитии у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома.

Материалы и методы. Обследовано 122 ребенка с артериальной гипертензией. Наряду с полным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием определяли концентрацию TGF-β и ЭТ-1 в сыворотке крови.

Результаты. У детей с артериальной гипертензией выявлена эндотелиальная дисфункция, наиболее выраженная при наличии метаболических нарушений, и уровень которой повышается при стабилизации заболевания. Даны оценки возможного развития и прогрессирования заболевания и благоприятного течения в зависимости от динамики профилей TGF-β. Были получены положительные статистически значимые корреляции между уровнем ЭТ-1 и индексом массы тела, окружностью талии, показателями артериального давления и длительностью заболевания.

Выводы. Выявленные результаты позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция у детей с артериальной гипертензией участвует в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома на фоне процессов хронического воспаления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метаболический синдром; трансформирующий фактора роста бета; эндотелин-1; эндотелиальная дисфункция; дети.

Как цитировать

Ревенко Н.А., Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко О.А., Полоневич Т.В. Влияние трансформирующего фактора роста бета на эндотелиальную дисфункцию у детей с артериальной гипертензией // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 31–42. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

Рукопись получена: 21.02.2024 **Рукопись одобрена:** 19.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

Influence of transforming growth factor-β on endothelial dysfunction in children with arterial hypertension

Natalya A. Revenko, Nikolai N. Kaladze, Olga K. Aleshina, Olga A. Revenko, Tatiana V. Polonevich

S.I. Georgievsky the Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic non-communicable cardiovascular diseases, including hypertension, started in childhood and adolescence. The presence and severity of early arterial changes is associated with the presence and severity of standard risk factors. Structural and functional disorders of the vascular bed in hypertension are represented by dysfunction of the compensatory dilating ability of the endothelium, a violation of the thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries and a violation of the humoral, metabolic and myogenic regulation of vascular tone.

AIM: To assess the severity of endothelial dysfunction and determine the significance of transforming growth factor-β (TGF-β) and endothelin-1 (ET-1) in its development in children with hypertension and metabolic syndrome.

MATERIALS AND METHODS: 122 children with hypertension were examined. Along with a complete clinical, laboratory and instrumental examination, the concentration of TGF-β and ET-1 in the blood serum was determined.

RESULTS: It was found that endothelial dysfunction was detected in children with hypertension, most pronounced in children with hypertension and metabolic disorders, the level of which increases with stabilization of the disease. Assessment is given as to possible development and progression of the disease and its favorable course depending on the dynamics of TGF-β profiles. Positive statistically significant correlations were obtained between the level of ET-1 and body mass index, waist circumference, blood pressure, and disease duration.

CONCLUSIONS: The revealed results suggest that endothelial dysfunction in children with hypertension is involved in the formation and progression of hypertension and metabolic syndrome against the background of chronic inflammation processes.

Keywords: arterial hypertension; metabolic syndrome; transforming growth factor beta; endothelin-1; endothelial dysfunction; children.

To cite this article

Revenko NA, Kaladze NN, Aleshina OK, Revenko OA, Polonevich TV. Influence of transforming growth factor-β on endothelial dysfunction in children with arterial hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):31–42. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

Received: 21.02.2024 **Accepted:** 19.03.2024 **Published:** 30.04.2024

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее часто встречающихся и социально значимых заболеваний в мире. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44 % [8, 16]. В свете глобальной распространенности гипертонии связанные с этим экономические затраты на здравоохранение являются значительными [30]. В настоящее время установлено, что АГ, возникшая в детском и подростковом возрасте, в большинстве случаев сохраняется во взрослой жизни, и это диктует необходимость раннего лечения [5, 21, 24]. В последние годы также отмечается тенденция к росту заболеваемости АГ среди школьников, что является результатом увеличения доли детей и подростков с ожирением [1].

Орган-мишень при повышении АД — сосудистое русло. Ключевым маркером эндотелиальной дисфункции (ЭД) служит эндотелин-1 (ЭТ-1), который является биологически активным пептидом широкого спектра действия. Выработка данного пептида усиливается при ишемии, гипоксии, стрессе, гиперхолестеринемии и гипергликемии, а также под действием ангиотензина II, тромбина, липопротеина низкой плотности, кортизола. ЭТ-1 служит одним из значимых маркеров ЭД при целом ряде распространенных соматических заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и инфаркте миокарда, ишемическом повреждении головного мозга, сахарном диабете и его сосудистых осложнениях. Более того, данный пептид рассматривается как предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [19, 20, 26–28, 31, 32].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) является регулятором выработки ЭТ в эндотелиоцитах и приводит к увеличению выработки препроэндотелина [2, 3, 11].

При ЭД нарушается сосудистый гомеостаз и развивается гипертензия, происходят атеросклеротические и тромботические изменения в сосудах, что приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [10]. Повышенный уровень ЭТ-1 прямо коррелировал с возрастом, повышением артериального давления (АД), наличием сахарного диабета 2-го типа (СД2) в анамнезе, скоростью пульсовой волны. В группе с изначально высоким уровнем ЭТ-1 через 36 нед. лечения статистически значимо увеличились значения оксида азота и нитрата, что может свидетельствовать о регрессе эндотелиальной дисфункции. Увеличение концентрации ЭТ-1 ассоциировалось с повышением АД, наличием СД2 и ЭД, что, в свою очередь, обусловливает более высокий сердечно-сосудистый риск [3, 12].

Концентрация ЭТ-1 в плазме крови человека в норме 0,1–1 фмоль/мл не выявляется. Именно уровень концентрации определяет, какой эффект (расслабление или сокращение) будет реализован. При невысоких концентрациях ЭТ аутокринно-паракринным способом действует на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, а повышение концентрации паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках и наблюдается сосудистый спазм. Пересечение сигнальных путей TGF-β и ЭТ-1 доказывает важность TGF-β в патогенезе АГ и ее осложнений, диктует необходимость дальнейшего изучения пептида.

Установлена взаимосвязь между TGF-β и развитием ЭД при АГ [7]. Уровень TGF-β в крови у пациентов с АГ взаимосвязан с поражением органов-мишеней: толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ), функцией почек, размерами левого желудочка, нарушениями микроциркуляции, жесткостью сосудистой стенки и сосудистым возрастом [7]. По данным литературы, TGF-β оказывает стимулирующее действие на процессы, лежащие в основе ремоделирования сосудов [23].

Существует мнение, что увеличение уровня TGF-β на фоне АГ может быть связано с повышением напряжения сдвига или повышением уровня ангиотензина II [4].

Выявлено, что молекула TGF-β проявляет три основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессорным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса [6].

В исследованиях на мышах наглядно продемонстрировано существование достоверной корреляции между уровнем TGF-β и ожирением. Системная блокада сигнальных путей TGF-β защищает мышей от ожирения, диабета и стеатоза печени за счет регуляции толерантности к глюкозе и энергетического гомеостаза [17, 25, 33].

Активная профилактика АГ должна начинаться с детского возраста, и это будет значительно эффективнее, чем профилактика, проводимая у взрослых [13]. Введение в комплекс реабилитации подростков с ожирением и АГ дополнительно к диете и дозированным физическим нагрузкам немедикаментозной реабилитационной терапии приводит к более выраженному снижению АД [9, 14, 15].

Цель исследования — оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции и определить значение TGF-β и ЭТ-1 в ее развитии у детей с артериальной гипертензией и признаками метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 122 ребенка (65 мальчиков и 57 девочек) в возрасте 10–17 [14 (12,75–15,0)] лет с АГ. Группа контроля (КГ) была представлена 30 здоровыми детьми с нормотензией и нормальным индексом массы тела (ИМТ), сопоставимые по возрасту и полу. В зависимости от гемодинамической формы АГ обследуемые дети были разделены на следующие группы наблюдения: группа детей с ЛАГ (лабильной АГ) — 45 детей; группа детей со стабильной САГ (АГ) — 77 детей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

Диагноз основного заболевания у обследованных детей устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины, данных суточного мониторинга АД (СМАД), выписок из историй болезни наблюдаемых детей, медицинских карт. Диагностика (или отсутствие) сопутствующей патологии базировалась на тщательном анализе жалоб (либо их отсутствие) и данных анамнеза, клинических проявлений соответственно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра (МКБ-10, Женева, 1995) [21]. СМАД проводился с помощью комбинированного регистратора компании «DiaCard» по стандартной методике. При анализе АД рассчитывали средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки. Определяли антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). При показателях ИМТ выше 1 SDS (standardised sigma deviation) диагностировали избыточную массу тела. Все дети в зависимости от ИМТ были разделены на две группы: в 1-ю группу (n = 67) вошли дети с сочетанной патологией АГ и метаболическими нарушениями, ИМТ > 1 SDS; во 2-ю группу (n = 55) — пациенты с ПАГ с ИМТ < 1 SDS. Родители обследованных детей дали информированное согласие на участие перед началом исследования.

У всех 152 пациентов, включенных в исследование, были также измерены плазменные уровни TGF-β и ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа. Определение TGF-β1 проводили с использованием набора для количественного определения TGF-β RayBio®Human TGF-beta 1 ELISA Kit (RayBiotech, Inc, США). Концентрацию TGF-β выражали в пг/мл. Уровень ЭТ-1 определяли с использованием набора для количественного определения Endothelin-1 ELISA kit, кат. № ADI-900-020A. Для анализа в обоих случаях была использована плазма крови. Приготовление и хранение образцов крови выполняли согласно рекомендациям в инструкции к наборам. Гемолизированные и липемичные образцы не использовали.

С целью исследования строения брахиоцефальных сосудов и выявления вариантов строения, ветвления сосудистой системы головного мозга проводили ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов с помощью ультразвукового сканера Aspen-1 системы Acuson/Siemens (США/Германия) линейным датчиком 5 МГц в В-режиме, режиме цветового допплеровского кодирования и в спектральном допплеровском (CW) режиме. Оценивали состояние сосудистой стенки по данным измерения толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Средняя ТИМ ОСА в возрасте до 30 лет у мужчин и женщин не различается и составляет справа 0,61 ± 0,06 и 0,62 ± 0,07 мм слева (в среднем от 0,5 до 0,8 мм).

Функциональное состояние эндотелия оценивали при помощи пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии с помощью УЗ-аппарата Aloka SSD-870 (Hitachi Aloka, Япония) с линейным датчиком с частотой 7 МГц и нахождения коэффициента эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) как отношение разницы в диаметре сосудов до и после окклюзии к диаметру покоя. Признаком ЭД считали ЭЗВД менее 10 %, менее 0 — делали вывод о вазоконстрикции.

Обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.23 (IBM Corporation). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При описании количественных показателей с ненормальным распределением применяли медиану с интерквартильным размахом. Корреляции рассчитывали методом Спирмена. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона с расчетом отношения шансов (ОШ). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95 % доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости. На заключительном этапе была проведена линейная регрессия для получения модели предсказания влияния TGF-β и ЭТ-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа показателей СМАД отмечено, что среднесуточные значения САД и ДАД статистически значимо превышали показатели КГ ($p < 0,0001$), результаты приведены в табл. 1. При сравнении детей по массе тела, ИМТ и ОТ были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Масса тела у детей с АГ была существенно выше, чем у детей КГ (медианы составляли 65,7 и 47,0 кг, и 23,17 и 18,82 кг/м^2 соответственно). Превышение показателя ОТ у детей с АГ свидетельствует о формировании абдоминального ожирения у данной категории пациентов как одного из маркеров метаболического синдрома (МС). Различия по росту в зависимости от наличия заболевания были статистически значимыми ($p = 0,01$).

При исследовании экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов выявлены следующие варианты строения: дугообразные изгибы ОСА — у 29 (23,77 %) детей; угловые изгибы внутренних сонных артерий — у 18 (14,75 %); гипоплазия позвоночных артерий у 1 (0,81 %); высокий вход позвоночной артерии в канал — у 3 (2,45 %) детей.

Таблица 1. Сравнение показателей метаболического синдрома в зависимости от наличия у детей первичной артериальной гипертензии, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 1. The comparison of metabolic syndrome indicators depending on the presence in children with primary arterial hypertension, *Me* [Q_1; Q_3]

Показатель / Parameter	Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension (n = 122)	Контрольная группа / Control group (n = 30)
Средний возраст (годы) / Age, years	14 [12,75; 15,0]	13 [12,0; 15,0]
Количество мальчиков, n(%) / Number of boys, n(%)	65 (53,27)	15 (50)
Рост, см / Height, cm	166,5 [158,0; 174,5]	158 [146,5; 168,0]*
Масса, кг / Weight, kg	65,7 [54,25; 74,15]	47,0 [38,75; 57,6]***
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	23,17 [20,65; 26,02]	18,82 [16,10; 20,47]***
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	78,0 [70,0; 85,0]	64,0 [60,0; 68,0]***
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	130,0 [126,0; 134,0]	106,0 [105,0; 109,0]***
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	73,0 [67,0; 80,0]	62,0 [58,0; 65,0]***

*p < 0,05, ***p < 0,001 — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе.
*p < 0.005, ***p < 0.001 — the differences in indicators are significant compared to those in the control group.

Таблица 2. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии в зависимости от формы первичной артериальной гипертензии и индекса массы тела у детей, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 2. Intima-media thickness of the common carotid artery depending on the form of primary arterial hypertension and BMI in children, *Me* [Q_1; Q_3]

Группа обследованных / Examined groups	Показатель толщины интима-медиа, мм / Parameter intima media thickness, mm	p
Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension (n = 122)	0,7 [0,6; 0,8]	p_1 = 0,003
1-я группа, ИМТ > 1 SDS / Group 1, BMI > 1 SDS (n = 67)	0,7 [0,6; 0,8]	p_1 < 0,0001
2-я группа, ИМТ < 1 SDS / Group 2, BMI < 1 SDS (n = 55)	0,7 [0,6; 0,7]	p_2 = 0,005 p_1 = 0,097
Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension (n = 77)	0,7 [0,6; 0,8]	p_1 = 0,003
Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension (n = 45)	0,7 [0,6; 0,7]	p_3 = 0,003 p_1 = 0,003
Контрольная группа / Control group (n = 30)	0,6 [0,5; 0,7]	–

Примечание. p_1 — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 — различия показателей между 1-й и 2-й группами; p_3 — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.
Note. p_1 — the difference from control group; p_2 — differences in indicators between groups 1 and 2; p_3 — differences in indicators between stable and labile hypertension.

Выявленные конфигурационные аномалии сосудов не вызывали локальных и системных нарушений гемодинамики. Внутрипросветные образования в сосудах не визуализировались, проходимость сосудов не была нарушена. Возможно, причиной выявленных дугообразных деформаций ОСА стала не наследственная патология, а адаптивная реакция сосудистой системы в ответ на колебания системного АД. И данная перестройка имела положительный гемодинамический характер, так как не вызывала изменений скоростных показателей кровотока.

В среднем ТИМ статистически значимо повышалась у детей с ПАГ (p = 0,003), дифференцировка на слои была сохранена, однако значения ТИМ не превышали возрастных нормативных значений, приведенных в литературе. Было выявлено статистически значимое увеличение ТИМ у детей с САГ по сравнению с ЛАГ (p = 0,003) (табл. 2). При анализе показателя в зависимости от наличия метаболических изменений выявлено статистически значимое повышение ТИМ ОСА у детей 1-й группы (p = 0,005).

Уровень ТИМ показал, что даже у детей с ЛАГ могут быть выявлены ранние признаки поражения ОСА.

Таблица 3. Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации в зависимости от формы артериальной гипертензии и индекса массы тела у детей, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 3. Characteristics of endothelium-dependent vasodilation depending on the form of arterial hypertension and body mass index in children, *Me* [Q_1; Q_3]

Группа обследованных / Examined group	Эндотелий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	*p*
Дети с артериальной гипертензией / Children with arterial hypertension (*n* = 122)	11,42 [9,91; 13,15]	p_1 = 0,003
1-я группа, ИМТ > 1 SDS / Group 1, BMI > 1 SDS (*n* = 67)	10,8 [7,69; 12,9]	p_1 < 0,0001
2-я группа, ИМТ < 1 SDS / Group 2, BMI < 1 SDS (*n* = 55)	12,0 [10,52; 13,33]	p_2 = 0,016 p_1 = 0,097
Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension (*n* = 77)	10,81 [7,74; 12,89]	p_1 = 0,003
Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension (*n* = 45)	11,9 [10,52; 14,03]	p_3 = 0,021 p_1 = 0,003
Контрольная группа / Control group (*n* = 30)	12,85 [11,11; 19,32]	–

Примечание. p_1 — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 — различия показателей между 1-й и 2-й группами; p_3 — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.
Note. p_1 — the difference from control group; p_2 — differences in indicators between groups 1 and 2; p_3 — differences in indicators between stable and labile hypertension.

Так, у 15 (19,4 %) детей из группы САГ было выявлено увеличение ТИМ более 0,9 мм. В группе с ЛАГ ТИМ более 0,9 мм была обнаружена у 2 (4,4 %) детей (p = 0,016). При сравнении частоты превышения ТИМ в зависимости от наличия избыточной массы тела были получены статистически значимые различия (p = 0,042). Шансы развития повреждения органа-мишени — комплекса интима-медиа среди детей с наличием метаболических изменений увеличиваются в 3,36 раза, в сравнении с детьми без избыточной массы тела (ОШ = 3,36; 95 % ДИ 1,04–10,9), различия были статистически значимыми.

По данным корреляционного анализа была выявлена прямая умеренная связь по шкале Чеддока ТИМ ОСА с длительностью заболевания ПАГ (r = 0,32, p < 0,001). Анализ взаимосвязей ТИМ с показателями СМАД выявил прямую заметную по шкале Чеддока корреляцию с суточным САД (r = 0,65, p < 0,001), ДАД (r = 0,53, p < 0,001). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи ТИМ с ИМТ (rxy = 0,706, p < 0,001), массой тела (rxy = 0,57, p < 0,001) и ОТ (rxy = 0,548, p < 0,001). Все выявленные связи имели заметную тесноту по шкале Чеддока.

Таким образом, повышенный уровень АД, наличие метаболических изменений, формирующих метаболический синдром, обусловливает морфологические изменения брахиоцефальных сосудов, и по мере стабилизации АГ увеличиваются проявления макрососудистых изменений, характеризующиеся увеличением ТИМ. Наличие корреляционных связей характеризовало системность патологического процесса, который на начальном этапе носит функциональный характер, а в дальнейшем происходит формирование устойчивых изменений в сердце и сосудах и усиление корреляционных связей.

Более достоверным показателем, характеризующим сосудодвигательную функцию сосуда, является коэффициент ЭЗВД (табл. 3). В среднем значение ЭЗВД у детей с АГ было статистически значимо ниже показателей КГ (p = 0,003). При оценке ЭЗВД средняя степень вазодилатации, вызванной потоком крови, у детей с САГ была меньше, чем у детей с ЛАГ ($p_{ЛАГ/САГ}$ = 0,021), однако средние значения соответствовали нормативным параметрам. Наименьшее относительное расширение плечевой артерии — 10,8 (7,69–12,9) % — отмечалось у детей с АГ с избыточной массой и ожирением и в среднем составляла нижнюю границу нормы. Следовательно, степень дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии зависит как от массы тела детей, так и от выраженности АГ.

Было установлено, что у 18,18 % детей с нормальной массой и 44,77 % детей с формированием МС наблюдались патологические изменения сосудодвигательной функции. Шансы развития нарушения ЭЗВД увеличивались при наличии метаболических изменений в 3,65 раза (ОШ = 3,65; 95 % ДИ 1,58–8,4, p = 0,002). Риск ЭД среди детей с метаболическими нарушениями составляет 60 % от ЭД среди детей без метаболических изменений. Полученные данные позволили рассматривать эндотелий сосудов не только как орган-мишень при АГ, но и в качестве раннего маркера развития и прогрессирования метаболического и сердечно-сосудистого континуума.

При проведении корреляционного анализа были выявлены умеренные статистически значимые обратные связи между ЭЗВД и показателями СМАД: с САД (r = –0,497, p < 0,001), ДАД (r = –0,339, p < 0,001). Чем выше была нагрузка давлением, тем ниже был коэффициент ЭДВД у детей с ПАГ. Отмечена умеренная обратная

статистически значимая связь между ТИМ ОСА и ЭЗВД (r = –0,458, p < 0,001), что свидетельствовало о том, что нарушенная функция сосудов предшествовала развитию ремоделирования и гипертрофии сосудистой стенки. Установлены статистически значимые обратные корреляционные связи ЭЗВД с длительностью заболевания (r = –0,472, p < 0,001), массой тела (r = –0,462, p < 0,001), ИМТ (r = –0,465, p < 0,001) и ОТ (r = –0,49, p < 0,001). Все выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока и подтверждали взаимосвязь ЭД и метаболических нарушений.

Выявлено, что уровень одного из важнейших вазоконстрикторных эндотелиальных факторов — ЭТ-1 — в сыворотке крови у детей в группе ПАГ был статистически значимо повышен до 0,50 (0,45–0,58) нг/мл в сравнении с КГ — 0,32 (0,28–0,39) нг/мл (p < 0,001). Превышение показателя наблюдалось в обеих группах по сравнению с КГ (p < 0,001 и p = 0,024 соответственно). Выявлено статистически значимое отличие ЭТ-1 между группами ($p_{1–2}$ = 0,047). Таким образом, избыточная масса тела и ожирение в детском возрасте ассоциированы с прогрессирующей ЭД и формированием МС. При сравнении САГ и ЛАГ по уровню ЭТ-1 были установлены статистически значимые различия (p = 0,001). Уровень ЭТ-1 в группе САГ был существенно выше, чем у детей с ЛАГ (медианы составляли 0,53 и 0,46 нг/мл соответственно). Нарастание уровня ЭТ-1 по мере прогрессирования АГ в нашем исследовании характеризует развитие ЭД как начального этапа развития атеросклеротических изменений и возрастающий риск развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Уровень ЭТ-1 оказался взаимосвязанным прямой заметной по шкале Чеддока связью с показателями МС у детей с АГ: САД — r = 0,715, p < 0,001; ДАД — r = 0,567, p < 0,001; ОТ — r = 0,626, p < 0,001; ИМТ — r = 0,619, p < 0,001, массой — r = 0,612, p < 0,001). Выявлена обратная корреляционная значимость между уровнем ЭТ-1 и ЭЗВД — (r = –0,589, p < 0,001), прямая — ТИМ ОСА (r = 0,548, p < 0,001), что подтверждает в дальнейшем основу для формирования атеросклеротического процесса у данной категории больных.

Проведено сравнение уровня TGF-β в зависимости от наличия у детей с АГ повышения ИМТ или формы заболевания, результаты которого представлены в табл. 4 и 5. Уровень TGF-β среди детей с АГ был выше, чем среди

Таблица 4. Содержание трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 в сыворотке крови детей с артериальной гипертензией в зависимости от наличия метаболических изменений, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 4. The content of transforming growth factor-β and endothelin-1 in the blood serum of children with arterial hypertension depending on the presence of metabolic changes, *Me* [Q_1; Q_3]

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n = 67)	2-я группа / Group 2 (n = 55)	Контрольная группа / Control group (n = 30)
Трансформирующий фактор роста бета, пг/мл / Transforming growth factor b, pg/ml	450,0 [378,0; 505,0], p_1 < 0,0001	382,0 [350,0; 430,0], p_2 < 0,0001, p_1 = 0,772	380,0 [348,25; 415,0]
Эндотелин-1, нг/мл / Endotelin-1, ng/ml	0,54 [0,45; 0,64], p_1 < 0,001	0,49 [0,45; 0,55], p_2 = 0,047, p_1 = 0,024	0,32 [0,28; 0,39]

Примечание. p_1 — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 — различия показателей между 1-й и 2-й группами.
Note. p_1 — the difference from control group; p_2 — differences in indicators between groups 1 and 2.

Таблица 5. Содержание трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 в сыворотке крови детей с артериальной гипертензией в зависимости от формы заболевания, *Me* [Q_1; Q_3]

Table 5. The content of transforming growth factor-β and endothelin-1 in the blood serum of children with arterial hypertension depending on the form of the disease, *Me* [Q_1; Q_3]

Показатель / Indicator	Стабильная артериальная гипертензия / Stable arterial hypertension (n = 77)	Лабильная артериальная гипертензия / Labile arterial hypertension (n = 45)	Контрольная группа / Control group (n = 30)
Трансформирующий фактор роста бета, пг/мл / Transforming growth factor β, pg/ml	450,0 [386,0; 502,0], p_1 < 0,0001	374,0 [336,0; 404,0], p_3 < 0,0001, p_1 = 0,449	380,0 [348,25; 415,0]
Эндотелин-1, нг/мл / Endotelin-1, ng/ml	0,53 [0,47; 0,63], p_1 < 0,0001	0,46 [0,46; 0,55], p_3 = 0,001, p_1 = 0,024	0,32 [0,28; 0,39]

Примечание. p_1 — различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_3 — различия показателей между стабильной и лабильной гипертензией.
Note. p_1 — the difference from control group; p_3 — differences in indicators between stable and labile hypertension.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15231-42

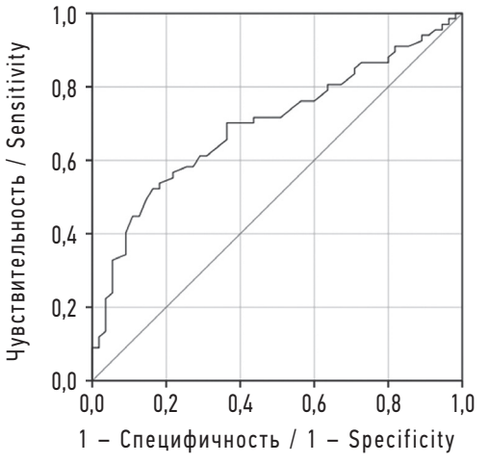


Рис 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия метаболических изменений при артериальной гипертензии от уровня трансформирующего фактора роста бета
Fig. 1. ROC-curve of the characteristic the dependence of the presence of metabolic changes in arterial hypertension on the level of transforming growth factor β

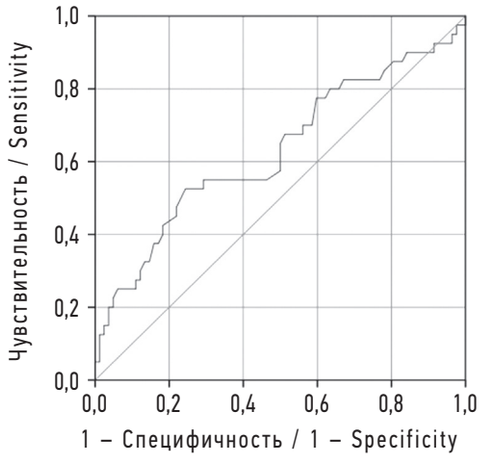


Рис 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость наличия эндотелиальной дисфункции по данным эндотелий-зависимой вазодилатации при артериальной гипертензии от уровня трансформирующего фактора роста бета
Fig. 2. ROC-curve of the characteristic the dependence of the presence of endothelial dysfunction according to endothelium-dependent vasodilatation in arterial hypertension on the level of transforming growth factor β

детей КГ — $p = 0,03$; 480,0 [358,0–470,0] и 380,0 [348,25–415,0] пг/мл соответственно. Уровень TGF-β статистически значимо повышался только в группе детей с ИМТ > 1 SDS в 1,17 раза ($p < 0,0001$). При сравнении уровня TGF-β между формами заболевания было обнаружено статистически значимое превышение уровня показателя у детей с САГ в сравнении с ЛАГ ($p < 0,0001$, медианы составляли 450,0 и 382,0 пг/мл соответственно).

Выявлены положительные корреляции уровней ЭТ-1 и TGF-β в сыворотке крови ($r = 0,567$, $p < 0,0001$), что подтверждает возможность индукции TGF-β синтеза ЭТ-1. TGF-β активирует TGF-β-сигнальный путь, инициирует транскрипцию и увеличивает количество мРНК ЭТ-1. Поскольку ЭТ-1 не накапливается, а высвобождается из клеток сразу после синтеза, регуляция концентрации ЭТ-1 под влиянием TGF-β происходит довольно быстро [28]. Обнаружены обратная корреляционная связь TGF-β с ЭЗВД ($r = –0,452$, $p < 0,0001$) и прямая с ТИМ ОСА ($r = 0,687$, $p < 0,0001$), что подтверждает данные о высоких корреляционных связях фактора роста с показателями ЭД, выявленные у взрослых [4]. Корреляционная связь между TGF-β и показателями МС была статистически значимой ($p < 0,0001$), имела прямое направление и умеренную и заметную тесноту по Чеддоку: с САД ($r = 0,40$, $p < 0,0001$), ДАД ($r = 0,419$, $p < 0,0001$), ОТ ($r = 0,603$, $p < 0,0001$), ИМТ ($r = 0,706$, $p < 0,0001$). То есть более высокому уровню TGF-β соответствовали высокие уровни показателей АД и метаболических нарушений.

По данным линейного регрессионного анализа установлено влияние уровней ЭТ-1 ($\beta = 0,665$, $p < 0,0001$) и TGF-β ($\beta = 0,513$, $p < 0,0001$) на ЭЗВД у детей с АГ и МС. По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у детей с АГ с величиной TGF-β наиболее достоверно взаимосвязаны ИМТ, ЭЗВД и уровень ЭТ-1 ($p < 0,0001$).

Для оценки диагностической значимости TGF-β при прогнозировании метаболических нарушений при АГ с помощью метода ROC-кривых найдено оптимальное разделяющее значение ИМТ, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска АГ, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза АГ и значения регрессионной функции, обладает средним качеством модели и составляет 0,696 ± 0,048 (95 % ДИ 0,603–0,790). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение TGF-β в точке cut-off составляло 401,0. При TGF-β равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск АГ и МС. При увеличении TGF-β более 400 пг/мл риск возникновения АГ и МС становится высоким, при меньших значениях TGF-β риск развития МС считается низким. Чувствительность и специфичность метода составили 70,1 и 63,6 % соответственно.

Для определения возможности использования показателя TGF-β в прогнозировании развития ЭД также был проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи TGF-β у детей с АГ с наличием у них ЭД, составила 0,63 ± 0,057 (95 % ДИ 0,518–0,741). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,02$).

Определено пороговое значение TGF-β, разделяющее выборку на категории высокого и низкого риска развития ЭД. Значение показателя составило 399 пг/мл. У детей, у которых значение TGF-β было более 400 пг/мл,

риск развития ЭД был выше, чем у пациентов с более низким уровнем фактора роста. Чувствительность и специфичность модели составила 67,5 и 48,8 % соответственно.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения уровней TGF-β1, ЭТ-1, ЭЗВД и ТИМ ОСА, так как прогрессирование ЭД с включением системного воспаления жировой ткани, изменения сосудистой стенки в областях без локализованных бляшек являются основными патологическими состояниями при АГ у детей, которые в дальнейшем приведут к недостаточной перфузии органов-мишеней и, как следствие, к прогрессированию поражения сосудистой стенки.

Проявление ЭД у детей с АГ в сочетании с МС более выражена, чем у пациентов с АГ без МС. Повышение уровня TGF-β у детей с признаками МС при наличии корреляций TGF-β и показателей ЭЗВД и ЭТ-1 может иметь диагностическую ценность для прогнозирования степени формирования ЭД у детей с АГ.

ВЫВОДЫ

1. У детей с артериальной гипертензией отмечается повышение уровней трансформирующего фактора роста β и эндотелина-1 с преобладанием провоспалительных нарушений на фоне эндотелиальной дисфункции в группе детей с метаболическими изменениями и при стабилизации заболевания.

2. Снижение эндотелий-зависимой вазодилатации свойственно детям со стабильной формой артериальной гипертензии и проявлениями метаболических нарушений в сравнении с пациентами без метаболических изменений и детьми с лабильным течением болезни.

3. Выявлено увеличение толщины интима-медиа общей сонной артерии у детей с артериальной гипертензией и метаболическими изменениями по сравнению с пациентами в группе детей без метаболических нарушений и здоровыми исследуемыми.

4. Обнаружена взаимосвязь трансформирующего фактора роста бета и эндотелина-1 с показателями формирования метаболического синдрома и основными показателями эндотелиальной дисфункции — эндотелий-зависимой вазодилатацией и толщиной комплекса интима-медиа, что подтверждает его участие в формировании как метаболической, так и эндотелиальной дисфункции в патогенезе артериальной гипертензии детского возраста.

5. У пациентов с контролируемым течением артериальной гипертензии менее выражено ремоделирование крупных сосудов, а также отмечено меньшее развитие эндотелиальной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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, finalapproval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. 2020. Т. 17, № 2. С. 7–35. EDN: MIRZHC doi: 10.26442/2075082X.2020.2.20012

2. Патент РФ на изобретение № 2648453/ 26.03.2018. Афлятумова Г.Н., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Чибирева М.Д. Способ ранней диагностики различных форм эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков.

3. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10–2. С. 210–214. EDN: WMGULD

4. Левкович Т.В., Пронько Т.П. Роль трансформирующего фактора роста β1 в генезе артериальной гипертензии и ее осложнений // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С. 16–22. EDN: QKQRPD doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22

5. Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 1. С. 15–24. EDN: YZDVQT doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24

6. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора-β и иммунопатология // Вестник военно-медицинской академии. 2016. № 2. С. 206–216. EDN: WDCIQN

7. Небиеридзе Н.Н., Подзолков В.И., Сафронова Т.А. Влияние трансформирующего фактора роста-β1 на структурно-функциональные особенности макро- и микроциркуляции пациентов с артериальной гипертензией. В кн.: Сборник тезисов IX Евразийского конгресса кардиологов; 24–25 мая 2021. 54 с.

8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4–11. EDN: TBSOYN doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
9. Разумова А.Н., Стародубова В.И., Пономаренко Г.Н. Санаторно-курортное лечение. Национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2021. 752 с.
10. Садулаева И.А., Халикова Л.Ф., Медведева Е.Г., и др. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 41. С. 6–11. EDN: ZEDEPG doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11
11. Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Афлятумова Г.Н. Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 5. С. 193–197. EDN: UTEZPV
12. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. 2019; № 1. С. 37. EDN: YYHRHN
13. Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю.В., Аширова Л.Э., и др. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей // Российский педиатрический журнал. 2022. № 1. С. 48–54.
14. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. 688 с.
15. Хан М.А., Разумов А.Н., Корчажкина Н.Б., Погончекова И.В. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2018. 408 с.
16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 1. С. 6–31. EDN: AEZOAN doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
17. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 6. С. 57–61. EDN: EZCIDC doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-6
18. Androulakis E.S., Tousoulis D., Papageorgiou N., et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms // Cardiol Rev. 2009. Vol. 17, N 5. P. 216–221. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181b18e03
19. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte // Pharmacol Res. 2011. Vol. 63, N 6. P. 455–462. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.013
20. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., et al. Endothelin // Pharm Rev. 2016. Vol. 68, N 2. P. 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833
21. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. 2017. Vol. 140, N 3. ID e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
22. icd.who.int [Электронный ресурс]. ICD-10. Version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revis., 12 Edit. Режим доступа: https://icd.who.int/browse10/2019/en [дата обращения 01.07.2022]
23. Kim K.K., Sheppard D., Chapman H.A. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018. Vol. 10, N 4. ID a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293
24. Lurbe E., Agabiti-Roseic E., Cruickshankd J.K., et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // J Hypertens. 2016. Vol. 34, N 10. P. 1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
25. Mendes N.F., Gaspar J.M., Lima-Júnior J.C., et al. TGF-β1 down-regulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity // Metabolism. 2018. Vol. 85. P. 171–182. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.005
26. Molchanova E.E. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke // Амурский медицинский журнал. 2016. № 3–4. С. 91–92. EDN: XQTEGL doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.91-92
27. Omanwar S., Gupta C., Dhyani N., Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to type 2 diabetes induced endothelial dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1) // J Toxicol. 2017. Vol. 2, N 1. ID e555578. doi: 10.19080/OAJT.2017.02.555578
28. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., и др. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1281–1287. EDN: TWTQEJ
29. Castañares C., Redondo-Horcajo M., Magán-Marchal N., et al. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation // J Cell Sci. 2007. Vol. 120, N 7. P. 1256–1266. doi: 10.1242/jcs.03419
30. Smart N.A., Carlson D., Millar P.J., et al. Isometric exercise training for hypertension (Protocol) // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 12. ID CD013803. doi: 10.1002/14651858.CD013803
31. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. Т. 53, № 3. С. 25–30. EDN: QBAACF
32. Sorrentino F.S., Matteini S., Bonifazzi C., et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction // Eye. 2018. Vol. 32. P. 1157–1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4
33. Yadav H., Quijano C., Kamaraju A.K., et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β/Smad3 signaling // Cell Metab. 2011. Vol. 14, N 1. P. 67–79. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.013

REFERENCES

1. Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic hypertension*. 2020;17(2):7–35. EDN: MIRZHC doi: 10.26442/2075082X.2020.2.20012
2. Patent RU No. 2648453/ 26.03.2018. Aflyatumova GN, Sadykova DI, Nigmatullina RR, Chibireva MD. *Method of early diagnosis of various forms of essential arterial hypertension in children and adolescents*. (In Russ.)
3. Dremina NN, Shurygin MG, Shurygina IA. Endothelins under normal and pathological conditions. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(10–2):210–214. EDN: WMGULD
4. Levkovich TV, Pronko TP. Role of the transforming growth factor β1 in the genesis of arterial hypertension and its complications. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):16–22. EDN: QKQRPD doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22

5. Leontyeva IV. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1): 15–24. EDN: YZDVQT doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24
6. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV, et al. Features of biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(2):206–216. EDN: WDCIQN
7. Nebiyeridze NN, Podzolkov VI, Safronova TA. Influence of transforming growth factor-β1 on structural and functional features of macro- and microcirculation in patients with arterial hypertension. In: *Proceedings of the theses of IX Eurasian congress of cardiology*; 2021 May 24–25. 54 p. (In Russ.)
8. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. EDN: TBSOYN doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
9. Razumova AN, Starodubova VI, Ponomarenko GN. *Sanatorium-resort treatment. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 752 p. (In Russ.)
10. Sadulaeva IA, Khalikova LF, Medvedeva EG, et al. Relationship of markers of endothelial dysfunction with arterial hypertension and obesity. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(41):6–11. EDN: ZEDEPG doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11
11. Sadykova DI, Sergeeva EV, Aflyatumova GN. Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015;60(5):193–197. EDN: UTEZPV
12. Stepanova TV1, Ivanov AN, Popykhova EB, Lagutina DD. Molecular markers of the endothelial dysfunction. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):37. EDN: YYHRHN
13. Ustyuzhanina DV, Pisotskaya YuV, Ashirova LEh, et al. Risk factors of arterial hypertension in children. *Russian pediatric journal*. 2022;(1):48–54. (In Russ.)
14. Ponomarenko GN. *Physical and rehabilitation medicine: National manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 688 p. (In Russ.)
15. Khan MA, Razumov AN, Korchazhkina NB, Pogonchekova IV. *Physical and rehabilitation medicine in pediatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 408 p. (In Russ.)
16. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. EDN: AEZOAN doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
17. Shepel RN, Drapkina OM. New directions in metabolic syndrome diagnosis: assessment of vascular endothelial growth factor, pentraxin-3 and transforming growth factor beta levels. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):57–61. EDN: EZCIDC doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-57-6
18. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms. *Cardiol Rev*. 2009;17(5):216–221. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181b18e03
19. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacol Res*. 2011;63(6): 455–462. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.013
20. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharm Rev*. 2016;68(2):357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833
21. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
22. icd.who.int [Internet]. ICD-10. Version: 2019. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revis., 12 Edit. [cited 01.07.2022]. Available from: https://icd.who.int/browse10/2019/en
23. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293
24. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshankd JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10): 1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
25. Mendes NF, Gaspar JM, Lima-Júnior JC, et al. TGF-β1 downregulation in the mediobasal hypothalamus attenuates hypothalamic inflammation and protects against diet-induced obesity. *Metabolism*. 2018;85:171–182. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.005
26. Molchanova EE. The possibilities of non-pharmacological correction of endothelial dysfunction in the acute period of ischemic stroke. *Amur Medical Journal*. 2016;(3–4):91–92. EDN: XQTEGL doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.91-92
27. Omanwar S, Gupta C, Dhyani N, Saidullah B. NO (Nitric Oxide) to type 2 diabetes induced endothelial dysfunction: Crosstalk with ET-1 (Endothelin-1). *J Toxicol*. 2017;2(1):e555578. doi: 10.19080/OAJT.2017.02.555578
28. Shurygin MG, Shurygina IA, Kanya OV, et al. Significance of the increased production of endothelin in myocardial infarction. *Fundamental research*. 2015;(1–6):1281–1287. EDN: TWTQEJ
29. Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, et al. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci*. 2007;120(7):1256–1266. doi: 10.1242/jcs.03419
30. Smart NA, Carlson D, Millar PJ, et al. Isometric exercise training for hypertension (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12: CD013803. doi: 10.1002/14651858.CD013803
31. Sokolov EI, Grishina TI, Shtin SR, et al. Effect of von willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiia*. 2013;53(3):25–30. EDN: QBAACF
32. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye*. 2018;32:1157–1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4
33. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β/Smad3 signaling. *Cell Metab*. 2011;14(1):67–79. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.013

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Анатольевна Ревенко,** канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; адрес: Россия, 295051, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5 /7; ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529; e-mail: shagal-75@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Natalya A. Revenko,** MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics with a childhood infectious diseases course, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; address: 5/7 Lenina boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529; e-mail: shagal-75@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Николай Николаевич Каладзе, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829; e-mail: evpediatr@rambler.ru

Ольга Константиновна Алешина, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики педиатрии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-3966-8310; eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna_15@mail.ru

Ольга Александровна Ревенко, студентка 6-го курса II медицинского (педиатрического) факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0000-0002-3960-2995; eLibrary SPIN: 1585-0312; e-mail: olgarevenko258@gmail.com

Татьяна Вадимовна Полоневич, студентка 6-го курса II медицинского (педиатрического) факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия; ORCID: 0009-0004-3634-438X; e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikolai N. Kaladze, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Pediatrics Department of Pediatrics, Physiotherapy and Health Resorts Faculty of Postgraduate Education, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829; e-mail: evpediatr@rambler.ru

Olga K. Aleshina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics Propedeutics, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-3966-8310; eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna_15@mail.ru

Olga A. Revenko, 6th year student of the II Medical (Pediatric) Faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0000-0002-3960-2995; eLibrary SPIN: 1585-0312; e-mail: olgarevenko258@gmail.com

Tatiana V. Polonevich, 6th year student of the II Medical (Pediatric) Faculty, S.I. Georgievsky Order of the Red Banner of Labor Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ORCID: 0009-0004-3634-438X; e-mail: tanyusha_polonevich@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

Состояние здоровья к возрасту 1 года детей, рожденных глубоконедоношенными, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде. Факторы риска формирования детского церебрального паралича

Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, М.А. Ананьева, Е.А. Матвеева

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Иваново, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Наиболее значимой патологией у глубоконедоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела являются внутрижелудочковые кровоизлияния, которые впоследствии могут приводить к инвалидизации. Необходимо выявление факторов риска формирования инвалидизирующей патологии у глубоконедоношенных новорожденных для персонифицированного подхода к ведению таких детей с целью улучшения неврологических исходов.

Цель — оценить состояние здоровья глубоконедоношенных детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде, к возрасту 1 года жизни, выявить факторы риска формирования инвалидизирующей патологии.

Материалы и методы. Обследовано 580 глубоконедоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде.

Результаты. Установлены факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний II степени у глубоконедоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела: фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, паритет беременности 3 и более, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая асфиксия при рождении. К возрасту 1 года жизни неврологически здоровыми оказались лишь 10,2 % обследованных детей. Инвалидность к возрасту 1 года жизни имела место у 19 детей, причем на первом месте среди причин формирования инвалидности стоит детский церебральный паралич — 68,4 %, на втором месте — бронхолегочная дисплазия (15,8 %), на третьем месте — ретинопатия недоношенных (10,5 %). Факторами риска формирования детского церебрального паралича к году жизни у глубоконедоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде, являются: срок гестации менее 28 нед., масса тела при рождении менее 500 г, низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, необходимость проведения искусственной вентиляции легких длительностью более 4 сут, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний II степени в раннем неонатальном периоде.

Заключение. Учет факторов риска формирования инвалидизирующей патологии у глубоконедоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела необходим для персонифицированного подхода к ведению таких детей для улучшения исходов.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети; внутрижелудочковые кровоизлияния; здоровье; факторы риска.

Как цитировать

Харламова Н.В., Шилова Н.А., Ананьева М.А., Матвеева Е.А. Состояние здоровья к возрасту 1 года детей, рожденных глубоконедоношенными, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде. Факторы риска формирования детского церебрального паралича // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 43–52. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

Рукопись получена: 26.02.2024 **Рукопись одобрена:** 11.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

Health state at the age of 12 months in preterm children who have suffered intraventricular hemorrhages I and II degree during early neonatal period. Risk factors for the formation of cerebral palsy

Natalia V. Kharlamova, Natalia A. Shilova, Maria A. Ananyeva, Ekaterina A. Matveeva

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The most significant pathology in very preterm newborns with very low body weight and extremely low body weight is intraventricular hemorrhage, which can subsequently lead to disability. It is necessary to identify risk factors for the formation of disabling pathology in very premature newborns for a personalized approach to their management.

AIM: The goal is to assess the health status of very premature children who have suffered intraventricular hemorrhage in the early neonatal period by the age of 1 year of life, to identify risk factors for the formation of disabling pathology.

MATERIALS AND METHODS: We examined 580 very premature infants with very low body weight and extremely low body weight who suffered intraventricular hemorrhage of grades I and II in the early neonatal period.

RESULTS: Risk factors for stage II intraventricular hemorrhage in very premature infants with very low body weight and extremely low body weight have been established: fetoplacental insufficiency, threat of miscarriage, pregnancy parity of 3 or more, premature abruption of a normally located placenta, severe asphyxia at birth. By the age of 1 year of life, only 10.2% of the examined children were neurologically healthy. Disability by the age of 1 year of life occurred in 19 children, and in first place among the causes of disability is cerebral palsy — 68.4%, in second place — bronchopulmonary dysplasia (15.8%), in third place — retinopathy of prematurity (10.5%). Risk factors for the formation of cerebral palsy by the year of life in very premature infants with very low body weight and extremely low body weight who have undergone intraventricular hemorrhage in the early neonatal period are: gestation period less than 28 weeks, birth weight less than 500 g, low Apgar score at 5 minutes of life, the need for artificial pulmonary ventilation lasting more than 4 days, the presence of stage 2 intraventricular hemorrhage in the early neonatal period.

CONCLUSIONS: Taking into account risk factors for the development of disabling pathology in very preterm newborns with very low body weight and extremely low body weight is necessary for a personalized approach to the management of such children to improve outcomes.

Keywords: preterm children; intraventricular hemorrhages; health; risk factors.

To cite this article

Kharlamova NV, Shilova NA, Ananyeva MA, Matveeva EA. Health state at the age of 12 months in preterm children who have suffered intraventricular hemorrhages I and II degree during early neonatal period. Risk factors for the formation of cerebral palsy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):43–52. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

Received: 26.02.2024 **Accepted:** 11.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные неонатальные технологии обеспечивают высокую выживаемость глубоконедоношенных детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Между тем именно эта категория новорожденных составляет группу самого высокого риска по развитию тяжелой неонатальной патологии, смертности и инвалидизации в будущем [3, 8, 11].

Многочисленными исследованиями показано, что степень поражения и дисфункции внутренних органов и систем организма напрямую коррелируют с массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка [2, 8, 14, 15]. В настоящее время известно, что количество здоровых среди детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, не превышает 10–25 %, а процент тяжелых неврологических отклонений, по данным разных авторов, составляет от 12 до 32 %. Частота неблагоприятных исходов среди выживших детей данной группы достигает 40–50 %, повышаясь до 70–90 % у детей с массой тела 500–750 г при рождении [8, 13, 14, 15].

Самыми распространенными заболеваниями у глубоконедоношенных детей в неонатальном периоде являются дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, внутриутробные инфекции, а также перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС). Особенно значимой считается такая патология, как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которые прямо влияют на течение раннего неонатального периода, показатели неонатальной смертности, а в дальнейшем могут существенно осложнять процесс выхаживания этих младенцев, их последующей абилитации и служить причиной развития тяжелой инвалидизирующей патологии. Легкие формы ВЖК чаще всего приводят к минимальным неврологическим нарушениям, а тяжелые могут представлять непосредственную угрозу для жизни. Кроме того, ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных часто сопровождаются ранними или отсроченными осложнениями (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, инфаркт головного мозга и др.) [5]. Установлено, что у недоношенных детей, в частности, у глубоконедоношенных, выше частота формирования детского церебрального паралича (ДЦП) вследствие тяжелой неврологической патологии, в том числе в связи с внутричерепными кровоизлияниями [4, 10]. При этом частота формирования инвалидизирующей патологии не только со стороны ЦНС у этой категории детей тоже достаточно высока, что по разным данным составляет до 20 %. Такими исходами являются тяжелые поражения органа слуха, бронхолегочная дисплазия, тяжелые формы ретинопатии недоношенных, которые также приводят к инвалидности и значительно снижают качество жизни [7, 12, 13, 15, 16]. Поэтому очень важно своевременно проводить расчет факторов риска формирования инвалидирующей патологии у глубоконедоношенных новорожденных для профилактики и эффективного и своевременного лечения выявленных нарушений.

Цель исследования — выявить особенности состояния здоровья детей, родившихся глубоконедоношенными, к году жизни и установить факторы риска развития у них ВЖК I и II степени в раннем неонатальном периоде и ДЦП в исходе данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 580 детей гестационного возраста менее 32 нед. (29,8 ± 0,09), родившихся с массой тела менее 1500 г, начиная с периода рождения и до конца первого года жизни. Критерием включения в группу наблюдения было наличие у глубоконедоношенного ребенка в раннем неонатальном периоде нетравматического ВЖК I и II степени. В исследование не были включены дети с ВЖК III степени. Это обусловлено тем, что в кабинете катамнеза находились под наблюдением лишь 2 ребенка из 12 детей с ВЖК III степени: 8 детей имели летальный исход в первый месяц жизни, 2 ребенка были жителями других регионов, и сведения об их состоянии здоровья отсутствуют. ВЖК I степени было диагностировано у 363 (62,6 %) детей, II степени — у 217 (37,4 %) детей.

Все пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а затем в отделении выхаживания недоношенных детей. Осмотр и наблюдение за новорожденными в неонатальном периоде осуществляли ежедневно, после выписки из стационара контроль за развитием детей с оценкой всех показателей здоровья проводили в кабинете катамнеза с периодичностью 1 раз в 3 мес. до возраста 1 года.

Информация о состоянии здоровья матерей обследованных новорожденных, течения настоящей беременности и родов получена из медицинской документации: обменной карты беременной (форма № 113/у), истории родов (форма № 096/у). Оценку физического развития в неонатальном периоде проводили с использованием центильных таблиц Intergrowth-21, на протяжении 1 года жизни — таблиц, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения. Статистическую обработку выполняли с помощью общепринятых методов современной медицинской статистики. Для анализа полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 13.0 (StatsoftInk, США), программу OpenEpi для расчета отношения шансов (http://www.openepi.com). Для оценки значимости различий количественных показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова в случае ненормального распределения признака, результаты представляли в формате *Me* [$Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$]. В случае нормального распределения определяли точный критерий Фишера, результат выражали в виде $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа данных материнского анамнеза было выявлено, что 2/3 (66,2 %) обследованных глубоконедоношенных детей были рождены от повторной беременности, при этом от первых родов родился только 51,0 % детей. С использованием вспомогательных репродуктивных технологий были инициированы 54 (9,3 %) беременности.

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что 65 (11,2 %) женщин имели самопроизвольные выкидыши перед настоящей беременностью, 130 (22,4 %) — искусственные медицинские аборты, причем у 56 (43,1 %) женщин количество медицинских абортов было больше 2. У 25 (12,8 %) женщин в анамнезе одновременно имели место как самопроизвольные выкидыши, так и искусственные медицинские аборты.

Течение беременности у большинства матерей обследованных детей также было осложнено: угрозой прерывания — в 41,8 % случаев (174 женщины), фетоплацентарной недостаточностью — в 16,8 % (70 женщин), плацентарной недостаточностью — в 32,7 % (136 женщин), в том числе с декомпенсацией — у 12,9 % пациенток, преэклампсией — 26,7 %. Истмико-цервикальная недостаточность была зарегистрирована у 36 женщин (8,6 %). Многоплодная беременность имела место у 135 (23,3 %) женщин, при этом двойни — у 114 (84,4 %), тройни — у 21 (15,6 %).

Анализ соматического статуса матерей обследованных новорожденных показал, что у большинства женщин настоящая беременность протекала на фоне хронических соматических заболеваний: наиболее часто регистрировали анемию (188/32,4 %) и артериальную гипертензию (54/22,4 %). Имели место также инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы (89/15,3 %), представленные хроническим пиелонефритом (65/73,0 %) и хроническим циститом (24/7,0 %), инфекционно-воспалительные заболевания гениталий (95/16,4 %), ожирение (50/8,6 %), сахарный диабет (61/10,5 %), хронические заболевания верхних дыхательных путей (22/4,0 %).

Оценка особенностей течения родов показала, что у 1/3 (183/31,5 %) рожениц имело место патологическое течение родов, в том числе различные варианты отслойки плаценты (82/44,8 %), раннее излитие околоплодных вод (153/83,6 %), длительный безводный промежуток (104/56,8 %). Большинство беременностей закончилось оперативным родоразрешением (418/71,9 %), роды через естественные родовые пути отмечены лишь в 28,1 % случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что более чем у половины матерей обследованных новорожденных (124/67,8 %) имело место патологическое предлежание плода (ягодичное, ножное).

Таким образом, большинство матерей обследованных детей имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, различную соматическую патологию, треть женщин — осложненное течение родов. Все эти обстоятельства безусловно негативно влияли на течение беременности, внутриутробное состояние плода и исход беременности.

Анализируя состояние здоровья обследованных новорожденных детей, следует отметить, что средняя масса тела всех детей составила 1189 ± 10,9 г, рост — 36,9 ± 0,16 см, окружность головы — 27,0 ± 0,01 см, окружность груди — 23,9 ± 0,09 см. При оценке физического развития установлено, что более чем у половины младенцев (55,1 %) оно соответствовало гестационному возрасту, то есть было оценено как нормальное. Синдром задержки внутриутробного развития зафиксирован у 38,2 % детей, причем в большинстве случаев (76,6 %) имело место одновременное снижение массы и длины тела (малый к гестационному возрасту, P05.1), снижение только массы тела (маловесный к гестационному возрасту, P05.0) отмечено лишь у 23,4 % новорожденных.

Все обследованные дети родились в тяжелом состоянии, обусловленном недоношенностью, выраженной морфофункциональной незрелостью всех органов и систем, наличием дыхательных нарушений и неврологической симптоматики. Большинство детей (98,0 %), вошедших в исследование, родилось в состоянии асфиксии, причем у 32,5 % младенцев имела место клиническая картина тяжелой асфиксии, у 67,5 % — умеренной асфиксии.

В зависимости от особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза матерей и состояния их глубоконедоношенных детей при рождении выявлены наиболее значимые факторы риска формирования ВЖК II степени (табл. 1).

Кроме ВЖК новорожденные имели сопутствующую патологию, безусловно утяжеляющую течение неонатального периода: у 74,5 % пациентов диагностирована врожденная пневмония, у 30,2 % — ишемическая нефропатия, у 29,6 % — бронхолегочная дисплазия, у 22,7 % — ретинопатия недоношенных, у 16 % — некротизирующий энтероколит, у 7,2 % — перивентрикулярная лейкомаляция.

Был проведен анализ неврологического исхода к 1 году жизни у глубоконедоношенных детей, перенесших ВЖК в раннем неонатальном периоде, в зависимости от особенностей материнского анамнеза, а также состояния их здоровья при рождении (табл. 2).

Выполненный анализ показал, что неврологически здоровыми оказались лишь 10,2 % глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г и перенесших ВЖК I или II степени в раннем неонатальном периоде. У подавляющего большинства детей (83,6 %) имели место последствия ПП ЦНС, в том числе задержка моторного развития — у 25,7 %, задержка нервно-психического развития — у 14,1 %, ДЦП — у 6,2 % детей. Из других значимых заболеваний, характерных для недоношенных детей, в 4,3 % случаев имела место ретинопатия недоношенных, в 8,1 % — бронхолегочная дисплазия.

Инвалидность к возрасту 1 год жизни была установлена у 19 детей, причем на первом месте среди причин формирования инвалидности стоит ДЦП (13/68,4 %),

Таблица 1. Отношение шансов развития внутрижелудочковых кровоизлияний II степени у обследованных глубоконедоношенных новорожденных

Table 1. Odds ratio for the development of grade II intraventricular hemorrhages in examined very preterm newborns

Фактор риска / Risk factor	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) / Odds ratio (95 % DI)	Значимость различий, *p* / Significance differences, *p*
Фетоплацентарная недостаточность / Fetoplacental insufficiency	1,69 (1,02–2,79)	0,039
Угроза прерывания беременности / Threat of termination of pregnancy	1,56 (1,09–2,24)	0,016
Паритет беременности 3 и более / Pregnancy parity 3 or more	1,07 (0,76–1,51)	0,01
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Premature detachment of a normally located placenta	1,37 (0,85–2,20)	0,09
Тяжелая асфиксия при рождении / Severe asphyxia at birth	1,67 (1,17–2,39)	0,005

Таблица 2. Особенности неврологического исхода у глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями I и II степени к 1 году жизни в зависимости от факторов материнского анамнеза и тяжести состояния при рождении

Table 2. Features of the neurological outcome of extremely premature children with intraventricular hemorrhages I and II degree by the age of one year, depending on factors of maternal history and severity of the condition at birth

Показатель / Indicator	Дети с последствиями перинатальных поражений ЦНС, 1-я группа / Children with consequences of perinatal CNS lesions, group 1 (*n* = 485)		Неврологически здоровые дети, 2-я группа / Neurologically healthy children, group 2 (*n* = 59)		Дети с детским церебральным параличом, 3-я группа / Children with cerebral palsy, group 3 (*n* = 28)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза / Somatic and obstetric-gynecological history data						
Гипертонические расстройства / Hypertensive disorders	50	10,3	3	5,1	0	0
Анемия / Anemia	158	32,6	19	16,9	6	21,4
Ожирение / Obesity	45	9,3	4	6,8	0	0
Многоводие / Polyhydramnios	13	2,7	3	5,1	0	0
Самопроизвольные выкидыши / Spontaneous miscarriages	181*	37,3	9#	15,2	0**	0
Медицинские аборты / Medical abortions	109	22,5	16	27,1	5	17,9
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Premature abruption of a normally located placenta	68	14,0	10	16,9	3	10,7
Длительный безводный период / Long waterless period	86	17,7	13	22,0	5	17,9
Состояние детей при рождении и в раннем неонатальном периоде / Condition of children at birth and in the early neonatal period						
Масса тела при рождении менее 500 г / Birth weight less than 500 g	18	3,7	0#	0	3	10,7
Масса тела при рождении 500–750 г / Birth weight 500–750 g	12	2,5	1	1,7	0	0
Масса тела при рождении 750 г и более / Birth weight 750 g or more	455	93,8	58	98,3	25	89,3
Задержка внутриутробного развития / Intrauterine growth restriction	189	38,9	21	35,6	8	28,6
Гестационный возраст менее 28 нед. / Gestational age less than 28 weeks	79**	16,3	9	15,2	9	32,1
Гестационный возраст 28–31 нед. / Gestational age 28–31 weeks	292	60,2	34	57,6	17	60,7
Гестационный возраст более 32 нед. / Gestational age greater than 32 weeks	112	23,1	16	27,1	2	7,1

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15243-52

Окончание таблицы 1 / Table 1 (continued)

Показатель / Indicator	Дети с последствиями перинатальных поражений ЦНС, 1-я группа / Children with consequences of perinatal CNS lesions, group 1 (*n* = 485)		Неврологически здоровые дети, 2-я группа / Neurologically healthy children, group 2 (*n* = 59)		Дети с детским церебральным параличом, 3-я группа / Children with cerebral palsy, group 3 (*n* = 28)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Тяжелая асфиксия при рождении / Severe asphyxia at birth	151	31,1	19	32,2	10	35,7
Умеренная асфиксия при рождении / Moderate asphyxia at birth	334	68,9	38	64,4	18	64,3
Низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни / Low Apgar score at 5 minutes of life	26	5,4	0#	0	4	14,3
Искусственная вентиляция легких / Artificial ventilation:	132**	27,2	12#	20,3	19	67,8
• длительностью 1–3 сут / 1–3 days long	51	10,5	4	6,8	6	24,1
• длительностью 4 сут и более / 4 or more days long	81**	16,7	8#	13,6	13	46,4
Непрерывное назальное положительное давление в дыхательных путях / Nazal continuosus positive airway pressure (nCPAP):	356	73,4	42	71,2	18	64,3
• длительностью 1–3 сут / 1–3 days long	254	52,4	31	52,5	11	39,3
• длительностью 4 сут и более / 4 or more days long	102	21,0	11	18,6	7	25,0
Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени / Intraventricular hemorrhage I degree	299	61,6	36	61,0	9	32,1
Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени / Intraventricular hemorrhage II degree	185**	38,1	20	33,9	16	57,1

*Значимость различий между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05$; **значимость различий между 1-й и 3-й группами, $p < 0,05$; #значимость различий между 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$.
*Significance of differences between groups 1 and 2, $p < 0.05$; **significance of differences between groups 1 and 3, $p < 0.05$; #significance of differences between groups 2 and 3, $p < 0.05$.

на втором месте — бронхолегочная дисплазия (3/15,8 %), на третьем — ретинопатия недоношенных (2/10,5 %), в 1 случае (5,3 %) имела место тугоухость.

Было установлено, что глубоконедоношенные дети с диагностированным ВЖК в раннем неонатальном периоде и сформировавшие ДЦП к году жизни, значимо чаще рождались на сроке гестации менее 28 нед. и имели критически низкую массу тела при рождении (менее 500 г). Частота тяжелой асфиксии при рождении не различалась, однако дети с ДЦП достоверно чаще имели низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (3 балла и менее), выраженные дыхательные нарушения, которые, соответственно, требовали проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в ОРИТН длительностью более 4 сут. У детей, сформировавших ДЦП в исходе ПП ЦНС, в раннем неонатальном периоде чаще регистрировались ВЖК II степени по сравнению с неврологически здоровыми и детьми с менее тяжелыми последствиями ПП ЦНС (табл. 2).

На основании полученных результатов был выполнен расчет отношения шансов (ОШ) формирования ДЦП в зависимости от наличия или отсутствия данных признаков, который подтвердил установленные ранее закономерности (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно известным литературным данным, к интранатальным факторам риска развития ВЖК относятся: отслойка плаценты, стремительные роды, развитие ДВС-синдрома у матери, осложненное родоразрешение и т. д., включая патологический характер преждевременных

Таблица 3. Отношение шансов неблагоприятного исхода в виде формирования детского церебрального паралича у глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями I и II степени к возрасту 1 года жизни

Table 3. The ratio of the odds of an unfavorable outcome in the form of cerebral palsy in extremely premature children with intraventricular hemorrhages I and II degree by the age of 1 year of life

Фактор риска / Risk factor	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) / Odds ratio (95 % DI)	Значимость различий, *p* / Significance differences, *p*
Масса тела при рождении менее 500 г / Birth weight less than 500 g	7,08 (0,7–71,4)	0,01
Гестационный возраст менее 28 нед. / Gestational age less than 28 weeks	2,63 (0,91–7,63)	0,03
Низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни / Low Apgar score at 5 minutes of life	9,83 (1,04–92,56)	0,003
Необходимость проведения искусственной вентиляции легких / The need for artificial ventilation	8,27 (3,0–22,8)	<0,0001
Длительность искусственной вентиляции легких более 4 сут / Duration of artificial lung ventilation for more than 4 days	4,26 (2,06–8,83)	0,0008
Верифицированные внутрижелудочковые кровоизлияния II степени / Verified intraventricular hemorrhages of II degrees	2,24 (0,9–5,6)	0,039

родов и аномальное предлежание плода [5, 6]. Результаты нашего исследования подтвердили литературные данные и установили, что большинство матерей обследованных детей имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятное течение беременности и родов, то есть имели факторы риска развития перинатальной патологии у их новорожденных детей, в том числе ВЖК.

ВЖК II степени, которые характеризуются прорывом кровоизлияния в полость желудочков, — наиболее неблагоприятные предикторы для здоровья глубоконедоношенных новорожденных и дальнейшего неврологического прогноза [5, 6]. В нашем исследовании установлено, что значимыми факторами риска ВЖК II степени у глубоконедоношенных новорожденных оказались, в основном, факторы материнского анамнеза: фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, паритет беременности 3 и более, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в родах, а также тяжелая асфиксия при рождении, которая является следствием осложнений беременности и родов, что соответствует данным отечественной и зарубежной литературы.

Анализ состояния здоровья детей, родившихся глубоконедоношенными и имевшими ВЖК I и II степени в неонатальном периоде, к 1 году жизни показал, что у большинства детей имели место последствия перинатального поражения ЦНС (83,6 %), у 25,7 % зарегистрированы задержка моторного развития, у 14,1 % — задержка нервно-психического развития. В части случаев у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС имели место ретинопатия недоношенных (4,3 %) и бронхолегочная дисплазия (8,1 %).

Неврологический и соматический благоприятный исход (отсутствие патологической неврологической симптоматики, отсутствие задержки психомоторного развития, отсутствие отклонений физического развития и т. п.) был установлен у 10,2 % детей, родившихся до 32-й недели гестации. Соматический и неврологический статус этих детей в возрасте 1 года жизни соответствовал таковым у детей, родившихся в срок.

У 28 детей (6,2 %) установлен ДЦП. В половине случаев (53,6 %) диагностированы варианты ДЦП с высоким реабилитационным потенциалом. Инвалидность вследствие нарушения функции ЦНС при ДЦП была установлена у 13 детей. Частота инвалидизирующих неврологических расстройств в группе детей, вошедших в наше исследование, при том что это группа с изначально имеющимися ВЖК, значительно меньше по сравнению с данными других авторов — 6,2 % по сравнению с 12–32 % [8], что может быть обусловлено системой наблюдения и абилитации (реабилитации) глубоконедоношенных детей, существующей в регионе.

Проведенное исследование позволило установить значимые факторы риска неблагоприятного неврологического исхода в виде формирования ДЦП к 1 году жизни у глубоконедоношенных детей, перенесших ВЖК I и II степени в раннем неонатальном периоде: критически низкая масса тела при рождении (менее 500 г), гестационный возраст менее 28 нед., низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, необходимость проведения инвазивной ИВЛ в ОРИТН продолжительностью более 4 сут., а также верифицированные ВЖК II степени. Таким образом, полученные результаты подтверждают важную роль такой патологии, как ВЖК II степени, в развитии ДЦП, которая в большинстве случаев приводит к глубокой

инвалидности таких детей и кардинально нарушает качество жизни всей семьи.

Исходя из того, что одним из факторов риска формирования ДЦП является наличие ВЖК II степени, а факторами риска ВЖК II степени, в свою очередь, — преимущественно особенности состояния матери, течение беременности и родов, значимым направлением снижения риска развития ВЖК II степени и, следовательно, частоты и, возможно, тяжести неврологических инвалидизирующих расстройств у детей, родившихся недоношенными, следует считать совершенствование акушерско-гинекологической помощи женщинам до и во время беременности, что соотносится с выводами отечественных специалистов [1, 9].

Учитывая вышеизложенное, очень важно профилактировать развитие ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных детей, воздействуя на управляемые факторы риска, что позволит снизить процент тяжелой неврологической патологии в виде ДЦП в исходе перенесенного ВЖК II степени.

Кроме того, эти знания можно учитывать при ведении таких «особенных» пациентов из группы наиболее высокого риска по формированию впоследствии тяжелой неврологической патологии и, возможно, разработать оптимальную индивидуальную программу наблюдения и ведения этих пациентов и своевременно проводить профилактические мероприятия.

ВЫВОДЫ

1. Представлена структура исходов перинатальных поражений ЦНС у детей, родившихся при сроке гестации менее 32 нед. и имеющих внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в раннем неонатальном периоде: последствия перинатальных поражений ЦНС — 83,6 %, в том числе задержка моторного развития 25,7 %, задержка нервно-психического развития 14,1 %; детский церебральный паралич — 6,2 %, неврологическое выздоровление — 10,2 %. В 4,3 % случаев к году жизни имеют место последствия в виде ретинопатии недоношенных, в 8,1 % случаев — бронхолегочная дисплазия.

2. Определены факторы риска развития ВЖК II степени у глубоко недоношенных новорожденных: фетоплацентарная недостаточность при беременности (ОШ 1,69, 95 % ДИ 1,02–2,79), угроза прерывания беременности (ОШ 1,56, 95 % ДИ 1,09–2,24), паритет беременности 3 и более (ОШ 1,07, 95 % ДИ 0,76–1,51), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ 1,37, 95 % ДИ 0,85–2,20), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ 1,67, 95 % ДИ 1,17–2,39).

3. Факторами риска формирования детского церебрального паралича у детей, родившихся до 32-й недели гестации, являются: масса тела при рождении менее 500 г (ОШ 7,08, 95 % ДИ 0,7–71,4), гестационный возраст менее 28 нед. (ОШ 2,63, 95 % ДИ 0,91–7,63), низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни — 3 балла и менее (ОШ 9,83, 95 % ДИ 1,04–92,56), ИВЛ в ОРИТН (ОШ 8,27, 95 % ДИ 3,0–22,82), продолжительностью более 4 сут (ОШ 5,53, 95 % ДИ 1,93–15,8), а также ВЖК II степени в раннем неонатальном периоде (ОШ 2,24, 95 % ДИ 0,9–5,6).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00364 «Выявление новых механизмов формирования здоровья и исходов перинатальной патологии у детей, родившихся глубоконедоношенными».

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии у них конфликта интересов при выполнении данной работы.

ADDITIONAL INFORMATION

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, finalapproval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00364 "Identification of new mechanisms of health formation and outcomes of perinatal pathology in children born prematurely".

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреюк О.Г. Особенности состояния здоровья, прогнозирование его нарушений у детей, рожденных с массой тела менее 1500 граммов, на первом году жизни: автореф. дис. … канд. мед. наук. Иваново, 2011. 24 с.

2. Бахитова Р.Х., Лакман И.А., Максименко З.В., и др. Оценка выживаемости глубоко недоношенных детей в неонатальном, постнатальном и детском периодах // Здравоохранение Российской Федерации. 2020. Т. 64, № 1. С. 29–35. EDN: MTOSQR doi: 10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35

3. Башмакова Н.В., Ковалев В.В., Литвинова А.М., и др. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, № 1. С. 4–7. EDN: PEJRVX

4. Долотова Н.В., Филькина О.М., Малышкина А.И., и др. Факторы риска нарушения здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 г // Российский вестник перина-

тологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 1. С. 58–64. EDN: GNIYVO doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-58-64

5. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2016. 463 с.

6. Каримова М.Т., Джураева М.М., Джаборова Г.Х. Анализ причин развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных и их исходы // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2018. № 1. С. 5–9. EDN: AXIXXO

7. Киртбая А.Р., Ляпин В.М., Епифанцева А.А., и др. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 1. С. 16–22. EDN: JCLTNH doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22

8. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 4. С. 37–43. EDN: ZFCZCP doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43

9. Ткаченко Е.С., Голева О.П. Детский церебральный паралич одна из ведущих причин детской инвалидности современности // Евразийский Союз Ученых. 2015. № 7–3 (16). С. 86–89. EDN: WWMITL

10. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Щербатюк Е.С., и др. Современное состояние проблемы выхаживания глубоко недоношенных детей // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 81–88. EDN: YPSAAH doi: 10.17816/PED8281-88

11. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Матвеева Е.А. Динамика состояния здоровья и исходы перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей в возрасте трех лет // Вестник Ивановской медицинской академии. 2023. Т. 28, № 3. С. 23–27. EDN: AYBSHQ doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_3_23

12. Doyle L.W., Anderson P.J. Improved neurosensory outcomeat 8 years of age of extremely low birthweight children bornin Victoria over three distinct eras // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005. Vol. 90, N 6. P. 484–488. doi: 10.1136/adc.2004.063362

13. Patel R.M. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants // Am J Perinatol. 2016. Vol. 33, N 3. P. 318–328. doi: 10.1055/s-0035–1571202.

14. Rogers E.E., Hintz S.R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants // Semin Perinatol. 2016. Vol. 40, N 8. P. 497–509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002

15. Torchin H., Morgan A.S., Ancel P.-Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm // Semin Fetal Neonatal Med. 2020. Vol. 25, N 3. P. 101–109. doi: 10.1016/j.siny.2020.101109.

16. Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.M., et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants // Pediatrics. 2004. Vol. 113, N 4. P. 781–789. doi: 10.1542/peds.113.4.781

REFERENCES

1. Andreyuk OG. *Features of health status, prediction of its violations in children born with a body weight of less than 1500 grams in the first year of life* [dissertation abstract]. Ivanovo; 2011. 24 p. (In Russ.)

2. Bakhitova RKh, Lakman IA, Maksimenko ZV, et al. Survival assessment of deeply premature infants in the neonatal, postnatal and pediatric periods. *Health care of the Russian Federation*. 2020;64(1): 29–35. EDN: MTOSQR doi: 10.18821/0044-197X-2020-64-1-29-35

3. Bashmakova NV, Kovalev VV, Litvinova AM, et al. Survival and urgent perinatal nursing technologies for extremely low birth weight neonates. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2012;12(1): 4–7. EDN: PEJRVX

4. Dolotova NV, Filkina OM, Malyshkina AI, et al. Risk factors for health problems in children born weighing less than 1500 g. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2022;67(1):58–64. EDN: GNIYVO doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-58-64

5. Ivanov DO, editor. *Clinical recommendations (protocols) on neonatology*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2016. 463 p. (In Russ.)

6. Karimova MT, Juraeva MM, Dzhaborova GKh. Development cause analysis of intraventricular hemorrhage in deeply premature infants and their outcomes. *Bulletin of Postgraduate Education in Health Care*. 2018;(1):5–9. EDN: AXIXXO

7. Kirtbaya AR, Lyapin VM, Yepiphantceva AA, et al. Pathomorphological features of brain injuries depending on gestational age. *Neonatology: news, views, education*. 2022;10(1):16–22. EDN: JCLTNH doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22

8. Sakharova ES, Keshishian ES, Alyamovskaya GA, Ziborova MI. Premature birth as a medical and social healthcare problem. Part 2. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2017;62(4):37–43. EDN: ZFCZCP doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-43

9. Tkachenko EC, Goleva OP. Cerebral palsy is one of the leading causes of childhood disability of our time. *Eurasian Union of Scientists*. 2015;(7–3):86–89. (In Russ.) EDN: WWMITL

10. Khmilevskaya SA, Zryachkin NI, Shcherbatyuk ES, et al. Nursing and rehabilitation of very preterm infants: current state of the problem. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):81–88. EDN: YPSAAH doi: 10.17816/PED8281-88

11. Shilova NA, Kharlamova NV, Matveeva EA. Dynamics of health status and outcomes of perinatal pathology in deeply premature babies at the age of three. *Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2023;28(3):23–27. EDN: AYBSHQ doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_3_23

12. Doyle LW, Anderson PJ. Improved neurosensory outcomeat 8 years of age of extremely low birthweight children bornin Victoria over three distinct eras. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(6):484–488. doi: 10.1136/adc.2004.063362

13. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):318–328. doi: 10.1055/s-0035-1571202.

14. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. 2016;40(8):497–509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002

15. Torchin H, Morgan AS, Ancel P-Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(3):101–109. doi: 10.1016/j.siny.2020.101109.

16. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(4):781–789. doi: 10.1542/peds.113.4.781

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Валерьевна Харламова,** д-р мед. наук, профессор, заведующая, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России; адрес: Россия, 153045, Иваново, ул. Победы, д. 20; ORCID: 0000-0003-2867-1693; eLibrary SPIN: 5981-4045; e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Наталия Александровна Шилова, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия; ORCID: 0000-0001-9623-2575; eLibrary SPIN: 2157-2406; e-mail: shilova37@gmail.com

Мария Александровна Ананьева, канд. мед. наук, науч. сотр., отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия; ORCID: 0000-0002-8854-2642; eLibrary SPIN: 5101-3794; e-mail: mariya_r37@mail.ru

Екатерина Александровна Матвеева, канд. мед. наук, ученый секретарь, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия; ORCID: 0000-0002-2366-610X; eLibrary SPIN: 9857-9100; e-mail: ea_matveeva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Natalia V. Kharlamova,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 20 Pobedy st., Ivanovo, 153045, Russia; ORCID: 0000-0003-2867-1693; eLibrary SPIN: 5981-4045; e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Natalia A. Shilova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Reanimatology, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia; ORCID: 0000-0001-9623-2575; eLibrary SPIN: 2157-2406; e-mail: shilova37@gmail.com

Maria A. Ananyeva, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russian; ORCID: 0000-0002-8854-2642; eLibrary SPIN: 5101-3794; e-mail: mariya_r37@mail.ru

Ekaterina A. Matveeva, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Educational and methodological management, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia; ORCID: 0000-0002-2366-610X; eLibrary SPIN: 9857-9100; e-mail: ea_matveeva@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы)

Е.Г. Фурман, Ю.С. Алиева, Е.А. Хузина

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма у детей — гетерогенное заболевание, в связи с этим определение его эндотипа является важным с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к его лечению и при подборе таргетного биологического препарата. Эндотип заболевания, не связанный с эозинофилией и, соответственно, характеризующийся недостаточным ответом на ингаляционные кортикостероиды, может начинаться в школьном возрасте. Распространенность бронхиальной астмы с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста изучена недостаточно, однако приведенные в статье факты подтверждают наличие данного эндотипа. Этот эндотип у детей характеризуется клиническими и патогенетическими особенностями, включая низкую степень аллергической сенсибилизации, сниженный уровень общего иммуноглобулина Е, ограниченное количество положительных аллергических тестов, уменьшение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания эозинофилов в крови. Роль нейтрофилов в развитии и прогнозе бронхиальной астмы у детей на сегодняшний день недостаточно изучена и определена. Тем не менее известно, что нейтрофильный тип воспаления ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и недостаточным контролем астмы. Важно подчеркнуть необходимость дальнейших исследований эндотипов бронхиальной астмы у детей с выявлением новых биомаркеров и молекулярных механизмов, лежащих в основе астмы с низким уровнем Т2-воспаления. Это в дальнейшем может позволить добиться контроля над бронхиальной астмой с различными воспалительными эндотипами.

Ключевые слова: бронхиальная астма; биомаркеры воспаления; Т2-воспаление; эндотип.

Как цитировать

Фурман Е.Г., Алиева Ю.С., Хузина Е.А. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 53–62. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

Рукопись получена: 26.02.2024 **Рукопись одобрена:** 27.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review)

Evgeny G. Furman, Julia S. Alieva, Ekaterina A. Khuzina

Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

ABSTRACT

Bronchial asthma in children is a heterogeneous disease; therefore, determination of the disease endotype is important for personalized therapy, overcoming refractoriness to bronchial asthma treatment, and selecting a targeted biologic drug. The endotype of the disease, which is not associated with eosinophilia and, therefore, characterized by an insufficient response to inhaled corticosteroids, may begin at school age. The prevalence of low T2-inflammatory bronchial asthma in school-aged children is poorly understood, but the evidence presented in this article supports the presence of this endotype. This endotype of bronchial asthma in children is characterized by clinical and pathogenetic features, including low degree of allergic sensitization, reduced level of total IgE, limited number of positive allergy tests, decreased concentration of nitric oxide in exhaled air and eosinophil content in blood. The role of neutrophils in the development and prognosis of bronchial asthma in children is currently insufficiently studied and defined, nevertheless, it is known that the neutrophilic type of inflammation is associated with a more severe course of the disease and inadequate control. It is important to emphasize the need for further research into the endotypes of bronchial asthma in children with the identification of novel biomarkers and molecular mechanisms underlying asthma with low T2-inflammation. This may further enable the achievement of control of bronchial asthma with different inflammatory endotypes.

Keywords: bronchial asthma; biomarkers of inflammation; T2-inflammation; endotype.

To cite this article

Furman EG, Alieva JuS, Khuzina EA. Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):53–62. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

Received: 26.02.2024 **Accepted:** 27.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенное хронические заболевание дыхательных путей в детском возрасте, которым страдают около 10 % детей и подростков во всем мире [34]. БА у детей школьного возраста может включать в себя несколько отдельных фенотипов, определяемых следующими клиническими характеристиками: тяжестью заболевания, возрастом начала симптомов и сопутствующими состояниями [31]. Такие фенотипы могут быть дополнительно охарактеризованы в соответствии с эндотипами, определяемыми патогенетическими механизмами [33, 40].

ПРИЗНАКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ

Основываясь на профилях экспрессии генов в образцах бронхиального эпителия у взрослых, выделяются следующие эндотипы БА: с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА) и низким уровнем Т2-воспаления, в ряде публикаций обозначаемой как «БА с не-Т2-воспалением». При этом следует отметить, что такие эндотипы могут перекрываться и меняться с течением времени, а также после лечения [20, 33].

Т2-БА характеризуется эозинофильным воспалением дыхательных путей и высоким уровнем интерлейкинов (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 и может быть дополнительно разделена на аллергическую и неаллергическую, в зависимости от наличия аллергической сенсибилизации [15]. В клинической практике количество эозинофилов в крови более 300 кл/мкл и концентрация выдыхаемого оксида азота более 25 ppb часто используется в качестве доступных биомаркеров воспаления дыхательных путей при Т2-БА детского возраста.

Астма с низким Т2-типом воспаления определяется отсутствием биомаркеров астмы Т2-типа и может подразделяться на астму с высоким уровнем Т17-воспаления (характеризующуюся нейтрофильным воспалением дыхательных путей и высокими циркулирующими концентрациями ИЛ-17 и ИЛ-22) и астму с низким Т2-типом воспаления в сочетании с низким уровнем Т17-воспаления (см. рисунок) [44].

Т2-БА с низким уровнем воспаления характеризуется слабой или отсутствующей аллергической сенсибилизацией, низким уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE), меньшим числом положительных аллергических тестов, сниженной концентрацией выдыхаемого оксида азота и уровнем эозинофилов, а также вариабельностью в ответе на лечение. Выявление эндотипов БА может влиять на лечение основного заболевания и сопутствующей патологии, включая выбор биопрепаратов у детей и подростков с тяжелой формой астмы [15].

ЭОЗИНОФИЛЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Долгое время считалось, что Т2-БА — это основной эндотип астмы у детей школьного возраста, что основано на одновременном возникновении астмы и атопии, которая варьируется в зависимости от наличия аллергических заболеваний или биомаркеров аллергической сенсибилизации (наличия высокого уровня IgE или положительной реактивности кожного теста) к одному или

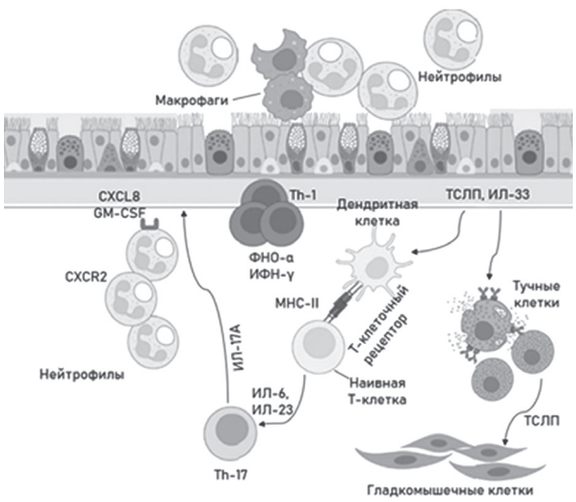


Рисунок. Предполагаемый механизм развития астмы с низким уровнем Т2-воспаления [27]. ИЛ — интерлейкин, ИФН — интерферон, Th — Т-хелпер, ТСЛП — тимусный стромальный лимфопоэтин, ФНО — фактор некроза опухоли, CXCL8 — интерлейкин 8, CXCR2 — бета-рецептор интерлейкина 8, МСН — главный комплекс гистосовместимости, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Figure. Hypothetical mechanism of asthma development with low-level type 2 inflammation [27]. IL — interleukin, IFN — interferon, Th — T-helper, TSLP — thymic stromal lymphopoietin, TNF — tumor necrosis factor, CXCL8 — interleukin 8, CXCR2 — interleukin 8 beta receptor, MHC — major histocompatibility complex, GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

нескольким аллергенам [2]. Отмечается, что и в дошкольном возрасте доминирующим фенотипом БА является эозинофильный эндотип [5, 6, 8].

Эозинофилы — одни из основных воспалительных клеток-эффекторов при Т2-БА, поэтому определение их количества в периферической крови часто рекомендуется как доступный биомаркер. Большинство специалистов считает абсолютной эозинофилией периферической крови превышение 300–500 клеток/мкл. Эозинофилия в клиническом анализе крови расценивается как суррогатный маркер эозинофилии дыхательных путей. Различные пороги эозинофилии периферической крови связаны с трехкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 клеток/мкл на первом году жизни) [11], а при установленном диагнозе БА — с бóльшей частотой обострений и более плохим контролем заболевания (>400 клеток/мкл) [34]. В педиатрической когорте эозинофилия в периферической крови (≥300 клеток/мкл) связана с бóльшей тяжестью БА, бóльшим количеством обострений, снижением снижением индекса Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха, ФЖЕЛ — жизненная емкость легких), гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [24].

На этапе кросс-секционного исследования было установлено, что вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была очень высокой; в то же время, этот показатель ни разу не превышал порога в 300 клеток/мкл только у 32,3 % пациентов детского возраста и у 23,2 % пациентов подросткового возраста [3].

Собственное проспективное когортное одноцентровое исследование показало, что на момент обследования 100 детей с БА в возрасте от 9 до 15 лет содержание эозинофилов в крови распределилось следующим образом: в 31 % случаев уровень эозинофилов в крови был >300 клеток/мкл, в 17 % — ≥150 клеток/мкл, в 52 % — <150 клеток/мкл. У 57 % уровень общего IgE был менее 100 МЕ/мл [1]. Ограничением для интерпретации этих данных служило то, что 65 % обследованных пациентов регулярно использовали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). У некоторых детей наблюдается эозинофильное воспаление в тканях, не связанное с эозинофилией крови и атопией [13].

На неоднородность воспаления при БА у детей указывают также результаты кросс-секционного исследования, в котором было установлено, что содержание эозинофилов периферической крови произвольно менялось в пределах нормальных значений и не коррелировало с контролем БА и уровнем тимического стромального лимфопоэтина [4].

АТОПИЯ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Во всем мире существуют заметные различия в доле случаев астмы, связанных с атопией в школьном возрасте.

Было проведено многоцентровое кросс-секционное исследование случайных выборок детей в возрасте от 8 до 12 лет (n = 1000 в каждом центре), которое выполнялось в соответствии со стандартизированной методологией второй фазы Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) [42]. В исследовании приняли участие 30 исследовательских центров в 22 странах мира, которые отражают широкий спектр условий жизни, от сельской Африки до городской Европы. Сбор данных осуществлялся с помощью анкетирования родителей (n = 54 439), выполнялись кожные пробы (n = 31 759) и определялся уровень аллерген-специфических IgE в сыворотке крови (n = 8951). Установлено, что доля астмы, обусловленной атопией (определяемой как положительная реактивность кожного теста на ≥1 аллерген), варьировала от 2 % в Индии (Мумбаи), до 39,4 % в Германии (Мюнхен) и 93,8 % в Китае (Гуанчжоу) [42]. Кроме того, степень и время аллергической сенсибилизации влияют на силу связи между атопией и астмой в школьном возрасте, поскольку дети, сенсибилизированные к нескольким аллергенам в возрасте 3–4 лет, имеют гораздо более высокий риск развития астмы в возрасте 10–11 лет, чем те, кто сенсибилизирован к меньшему количеству аллергенов или позже в детстве [12, 25].

Одновременное возникновение атопии и астмы — это не то же самое, что астма Т2-типа.

Проведен проспективный многоцентровой анализ когорты ALLIANCE Немецкого центра исследования легких (DZL), в которую включались дети из пяти педиатрических специализированных центров Германии. Исходная демографическая и клиническая информация была собрана для 254 детей в возрасте 6–18 лет с бронхиальной астмой. Данная группа пациентов с астмой была разделена на четыре подгруппы: только атопия (то есть с ≥1 аллерген-специфичным IgE ≥0,70 МЕ/мл; 41,3 %), только эозинофилия крови (количество эозинофилов ≥90-го перцентиля или ≥470 клеток/мкл; 2,4 %), Т2-БА (атопия и эозинофилия; 40,2 %) и не-Т2-БА (ни атопии, ни эозинофилии; 16,1 %) [26]. Дети с бронхиальной астмой и атопией были немного старше, чем дети в других группах, и имели показатель оксида азота в выдыхаемом воздухе 22,5 ppb (стандартное отклонение, SD — 17,7 ppb), что аналогично показателю в группе с астмой с низким уровнем Т2-воспаления (13,1 ppb; SD15 ppb), но значительно ниже, чем в группе с астмой с высоким уровнем Т2-воспаления (42,3 ppb; SD57,7 ppb) или в группе только с эозинофилией (39,5 ppb; SD52,5 ppb). После стимуляции цельной крови анти-CD3/CD28 продукция ИЛ-5 (но не ИЛ-4 или ИЛ-13) была ниже только в группах с атопией и с астмой не-Т2-типа, по сравнению с группой с астмой Т2-типа и группой только с эозинофилией. Эти результаты подтверждают необходимость уточнения и использования более высоких пороговых значений содержания эозинофилов в крови и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе для более точного выявления астмы Т2-типа у детей школьного возраста.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15253-62

ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Возникновение БА в дошкольном возрасте не характеризуется Т2-воспалением. Цитокины Т2-воспаления не обнаруживаются в дыхательных путях у детей дошкольного возраста в дебюте астмы. При этом установлено, что увеличение толщины ретикулярной базальной мембраны и гиперплазия гладкой мускулатуры дыхательных путей у детей в возрасте 2–3 лет были связаны с последующим развитием БА, увеличение количества эозинофилов в стенке дыхательных путей было выявлено в возрасте 5 лет [14, 26, 30]. Все это позволяет предположить, что ремоделирование дыхательных путей может предшествовать их воспалению при развитии астмы в дошкольном возрасте.

В одноцентровом кросс-секционном исследовании, выполненном в Королевской Бромптонской больнице, было обследовано 105 детей в возрасте от 1 до 5 лет с рецидивирующим тяжелым синдромом бронхиальной обструкции (и, следовательно, с повышенным риском развития астмы). Проведенный кластерный анализ позволил выделить четыре группы на основании количества эозинофилов в крови, атопии (≥1 аллергенспецифического IgE ≥0,35 МЕ/мл) и анализов бронхоальвеолярного лаважа [бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ)]; процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов, вирусных и бактериальных культур). Первая группа — атопическая, характеризуется атопией, высоким уровнем эозинофилов в крови и умеренной частотой инфекций, 23,1 %; вторая группа — неатопическая с низкой частотой инфекций и широким использованием ИГКС, 36,5 %; третья группа — неатопическая с высокой частотой инфекций и самым высоким уровнем нейтрофилов БАЛЖ, 21,2 %; четвертая группа — неатопическая с низкой частотой инфекций и ограниченным использованием ИГКС, 19,2 % [35]. Хотя эти результаты нельзя экстраполировать на детей школьного возраста, высокая доля детей в последних трех группах (76,9 %) поддерживает необходимость будущих длительных исследований для оценки того, являются ли такие кластеры предикторами персистирующей астмы с низким уровнем Т2-воспаления в школьном возрасте.

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С НИЗКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Астма с низким уровнем Т2-воспаления, характеризующаяся небольшим количеством эозинофилов или их отсутствием, может начинаться и в школьном, и в подростковом возрасте и ассоциироваться с ожирением, курением и дисфункцией гладкой мускулатуры бронхов и недостаточной чувствительностью к стероидам [7, 20, 21, 23, 36, 37, 39, 43].

В исследовании «случай – контроль», которое являлось частью многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)», выполненного на базе Сибирского государственного медицинского университета, было установлено, что цитокины не Т-хелперов (Th) 2-го типа, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, вовлеченные в системное воспаление при ожирении, также участвуют и в развитии воспаления при аллергической астме. В частности, участие данного воспалительного пути может объяснять вклад ожирения как фактора риска бронхиальной астмы у детей, возможно, через избыточную продукцию указанных провоспалительных цитокинов [9].

Знание распространенности и особенности астмы с низким уровнем Т2-воспаления и с различной активностью Т17-воспаления в школьном возрасте может улучшить понимание причинно-следственных связей, анамнеза развития и оптимального лечения детской астмы (например, известно, что астма с высоким уровнем Т17-воспаления может быть менее чувствительной к стероидам).

Золотым стандартом определения эндотипа бронхиальной астмы является изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, что представляет собой нестандартизированную и инвазивную процедуру. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей. Перспективный подход состоит во взятии и изучении назальных проб, поскольку транскриптомные профили 105 генов эпителия носа и бронхов обладают сильной корреляцией (коэффициент Спирмена, *r*, 0,87).

В рамках исследования Genes environments & Admixture in Latino Americans (GALA II) было обследовано 50 детей с БА и 50 детей без БА, проживающих на острове Пуэрто-Рико. Анализ экспрессии 105 генов в носовой полости с помощью целевого секвенирования РНК был использован для профилирования дифференциальной экспрессии и последующего кластерного анализа в этих двух группах детей. По результатам кластерного анализа были выявлены профили Т2-высокого и Т2-низкого уровней у всех участников, также было показано, что профиль астмы Т2-типа связан с атопией, атопической астмой и эозинофилией крови [32].

НЕЙТРОФИЛЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Роль нейтрофилов при детской астме до сих пор остается неопределенной [27]. Основная сложность исследования нейтрофилии дыхательных путей связана с трудностями адекватного отбора проб из нижних дыхательных путей у детей. Одно из немногих предшествующих обсервационных исследований показало, что нейтрофильная астма встречается почти у 30 % взрослых и у 20 % детей

со стабильной астмой [41]. Собственное поперечное когортное одноцентровое исследование цитологических показателей индуцированной мокроты у 50 детей с легкой и среднетяжелой БА позволило выделить три группы в зависимости от преобладающего клеточного паттерна индуцированной мокроты: первая группа — с преобладанием эозинофилов (54 %), вторая группа — с преобладанием нейтрофилов (38 %) и третья группа — с «аклеточным паттерном» [10].

Важной проблемой обнаруженной нейтрофилии дыхательных путей является более четкое определение ее роли в развитии воспаления бронхов, связанного с Т2-воспалительной реакцией у детей с тяжелой астмой. Например, в одном из исследований у детей с тяжелой рефрактерной астмой было отмечено повышенное количество нейтрофилов в мокроте [16]; эти данные не подтвердились в трех других исследованиях, проведенных на БАЛЖ [14, 19, 28]. Наконец, было показано, что повышенное количество интраэпителиальных нейтрофилов в биоптатах бронхов у детей с тяжелой астмой связано с улучшением функции легких и меньшим количеством обострений [11].

Несмотря на повышение уровня нейтрофилов и выраженный провоспалительный профиль у детей с тяжелой астмой, не было отмечено значимых клинических различий между детьми с высоким или низким числом нейтрофилов [22].

В когортном проспективном исследовании при бронхоскопическом обследовании 126 детей с тяжелой астмой у 52 % БАЛЖ был пауцигранулоцитарным, с обратимостью воздушного потока после бронходилатации и с меньшей эозинофилией крови. В то же время у 15 % детей была выявлена изолированная нейтрофилия дыхательных путей. В группе детей с изолированной нейтрофилией дыхательных путей у 65 % были обнаружены респираторные патогены (вирусы или бактерии), тогда как у остальных не было клинически подтвержденной инфекции [39]. Другие недавние исследования также указывают на то, что повышение уровня нейтрофилов в дыхательных путях может наблюдаться у 30 % детей с тяжелой астмой [23, 29]. В кросс-секционном исследовании с проведением дискриминантного анализа было выявлено повышенное содержание нейтрофилов в субпопуляции детей с тяжелой астмой, что коррелировало с повышением уровня белков, ответственных за активацию нейтрофилов и их хемотаксис [17].

В одноцентровом кросс-секционном исследовании была выявлена повышенная экспрессия рецептора ИЛ-17, который способствует созреванию нейтрофилов [11], и практически не обнаруживаемую концентрацию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в дыхательных путях у большинства детей с тяжелой астмой [14], что позволяет предположить, что воспаление у этих детей связано не только с эозинофилами. Действительно, в недавно проведенном исследовании с участием детей и подростков с тяжелой астмой и локальной нейтрофилией было отмечено, что нейтрофилы этих пациентов были в большей степени провоспалительными, обладали большей фагоцитарной активностью с образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек [22]. Однако следует отметить, что у большинства пациентов в этом исследовании не было изолированной нейтрофилии дыхательных путей, а отмечалась смешанная гранулоцитарная картина с одновременным повышением уровня эозинофилов в БАЛЖ.

Анализ БАЛЖ у детей с рефрактерной нейтрофильной астмой выявил цитокиновый паттерн, соответствующий смешанному Th17/Th1/Th2-ответу, схожему с таковым у взрослых с нейтрофильной астмой. В частности, была выявлена сильная связь с цитокинами, ответственными за хемотаксис нейтрофилов, такими как ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), а также за дифференцировку нейтрофилов (ИЛ-6) и с экспрессией Th17 (ИЛ-17) [38]. Пациенты, включенные в данное исследование, имели ряд общих характеристик: 1) данные дети принимали высокие дозы ИГКС, а многие также принимали пероральные кортикостероиды, что привело к снижению количества эозинофилов в периферической крови; 2) вирусные и бактериальные инфекции обнаруживались в основном у пациентов с наличием нейтрофилов в БАЛЖ, но без клинических признаков инфекции.

В другом недавнем исследовании была обнаружена положительная корреляция между уровнем нейтрофилов в мокроте и ИЛ-8 и ИЛ-17 в мокроте при нейтрофильной астме у детей, что усиливает связь между Th17-иммунитетом и патогенезом нейтрофильной астмы [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма у детей является гетерогенным заболеванием, в связи с этим определение его эндотипа важно с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к лечению БА и при подборе таргетного биологического препарата [18].

Золотой стандарт определения эндотипа БА — изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, что является нестандартизированной и инвазивной процедурой. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей.

Один из неинвазивных подходов определения эндотипа БА у детей — это анализ доступных в реальной клинической практике биомаркеров воспаления. С современных позиций выделяют следующие основные воспалительные эндотипы БА у детей: с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА) и с низким Т2-типом воспаления, который в свою очередь может сочетаться как с астмой с высоким уровнем Т17-воспаления, так и с низким уровнем Т17-воспаления.

Считается, что у детей с БА преобладает эндотип с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА), который характеризуется эозинофилией, повышенной концентрацией выдыхаемого оксида азота и повышением концентрации IgE. Этот эндотип обычно отличается хорошей терапевтической чувствительностью к кортикостероидам. Однако остается нерешенным вопрос, какой порог отличает эозинофильную (высокий уровень Т2-воспаления) от неэозинофильной (низкий уровень Т2-воспаления) БА у детей.

Распространенность БА с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста изучена недостаточно, однако приведенные в статье факты подтверждают наличие данного эндотипа. Этот эндотип БА у детей характеризуется клиническими и патогенетическими особенностями, включая низкую степень аллергической сенсибилизации, сниженный уровень общего IgE, ограниченное количество положительных аллергических тестов, уменьшение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания эозинофилов в крови. Приведенные в статье данные подтверждают связи повышенного содержания нейтрофилов, ИЛ-8, ИЛ-17 и Т-17-воспаления, которое в свою очередь может ассоциироваться с БА с низким уровнем Т2-воспаления у детей. Клинически важным аспектом является то, что дети с БА и низким уровнем Т2-воспаления могут иметь сопутствующее ожирение, недостаточный ответ на противовоспалительную терапию и неконтролируемое течение заболевания. Возможно, перспективным направлением лечения детей и подростков с тяжелой формой БА с низким уровнем Т2-воспаления окажется применение блокатора тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) тезепелумаба.

Важно подчеркнуть необходимость дальнейших исследований эндотипов БА у детей с выявлением новых биомаркеров и молекулярных механизмов, лежащих в основе астмы с низким уровнем Т2-воспаления. Это в дальнейшем может позволить добиться контроля над БА с различными воспалительными эндотипами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева Ю.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А., и др. Биомаркеры воспаления и контроль бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 18, № 5. С. 13–20. EDN: ASHHYL doi: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20

2. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению // Практическая пульмонология. 2018. № 3. С. 76–86. EDN: YWRYFF

3. Камаев А.В. Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2023.

4. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., и др. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 1. С. 319–326. EDN: UODVQX doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326

5. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения // Вестник Челябинского государственного университета. 2014. № 4. С. 79–85. EDN: SGMQLB

6. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. EDN: DWUTWL doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

7. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 103–110. EDN: LROYQC doi: 10.17816/PED104103-110

8. Пампура А.Н., Камаев А.В., Лебеденко А.А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13, № 2. С. 91–101. EDN: EJCZBX doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101

9. Тарабрина А.А., Огородова Л.М., Самойлова Ю.Г., и др. Цитокиновый профиль при ожирении и бронхиальной астме у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2023. Т. 22, № 2. С. 97–103. EDN: HFJPXW doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-97-103

10. Хузина Е.А., Фурман Е.Г., Яруллина А.М. Паттерны локальных маркеров воспаления и степень контроля над бронхиальной астмой у детей, получающих ингаляционную кортикостероидную терапию // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29, № 2. С. 51–58. EDN: NLGXLW

11. Andersson C.K., Adams A., Nagakumar P., et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function // J Allergy Clin Immunol. 2016. Vol. 139, N 6. P. 1819–1829. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022

12. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr., Arron J.R., et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N 3. P. 790–796. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
13. Bonato M., Bazzan E., Snijders D., et al. Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children // Allergy. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1497–1501. doi: 10.1111/all.14170
14. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A., et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 129, N 4. P. 974–982. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
15. Brusselle G.G., Koppelman G.H. Biologic therapies for severe asthma // N Engl J Med. 2022. Vol. 386, N 2. P. 157–171. doi: 10.1056/NEJMra2032506
16. Eller M.C.N., Vergani K.P., Saraiva-Romanholo B.M., et al. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? // Pediatr Pulmonol. 2018. Vol. 53, N 9. P. 1208–1217. doi: 10.1002/ppul.24075
17. Fitzpatrick A.M., Higgins M., Holguin F., et al. The molecular phenotype of severe asthma in children // J Allergy Clin Immunol. 2010. Vol. 125, N 4. P. 851–857. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.048
18. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-"low" asthma: overview and management strategies // J Allergy Clin Immunol Pract. 2020. Vol. 8, N 2. P. 452–463. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.006
19. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N., et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma // Thorax. 2012. Vol. 67, N 8. P. 675–681. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064
20. Gibson P.G., Henry R.L., Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate // Eur Respir J. 2000. Vol. 16, N 5. P. 1008–1015.
21. Gibson P.G., Simpson J.L., Hankin R., et al. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhoodasthma // Thorax. 2003. Vol. 58, N 2. P. 116–121. doi: 10.1136/thorax.58.2.116
22. Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R., et al. Children with neutrophil-predominant severe asthma have proinflammatory neutrophils with enhanced survival and impaired clearance // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, N 2. P. 516–525. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.024
23. Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E., et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid refractory asthma in children // J Allergy Clin Immunol Pract. 2017. Vol. 5, N 5. P. 1351–1361. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.003
24. Konradsen J.R., Skantz E., Nordlund B., et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation // Pediatr Allergy Immunol. 2015. Vol. 26, N 8. P. 772–779. doi: 10.1111/pai.12457
25. Lazic N., Roberts G., Custovic A., et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts // Allergy. 2013. Vol. 68, N 6. P. 764–770. doi: 10.1111/all.12134
26. Maison N., Omony J., Illi S., et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan // Eur Respir J. 2022. Vol. 60, N 3. ID 2102288. doi: 10.1183/13993003.02288-2021
27. Mishra P.E., Melen E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied // Lancet Respir Med. 2023. Vol. 11, N 12. P. 1044–1045. doi: 10.1183/13993003.02395-2021
28. Nagakumar P., Denney L., Fleming L., et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma // J Allergy Clin Immunol. 2015. Vol. 137, N 2. P. 624–626. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.038
29. O'Brien C.E., Tsirilakis K., Santiago M.T., et al. Het erogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistentasthma // Pediatr Pulmonol. 2015. Vol. 50, N 12. P. 1200–1204. doi: 10.1002/ppul.23165
30. O'Reilly R., Ullmann N., Irving S., et al. Increased airway smooth uscle in preschool wheezers who have asthma at school age // J Allergy Clin Immunol. 2013. Vol. 131, N 4. P. 1024–1032. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.044
31. Peri F., Amaddeo A., Badina L., et al. T2-low asthma: A discussed but still orphan disease // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N 4. ID 1226. doi: 10.3390/biomedicines11041226
32. Poole A., Urbanek C., Eng C., et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease // J Allergy Clin Immunol. 2014. Vol. 133, N 3. P. 670–678. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.025
33. Porsbjerg C., Melén E., Lehtimäki L., Shaw D. Asthma // Lancet. 2023. Vol. 401, N 10379. P. 858–873. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0
34. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study // Lancet Respir Med. 2015. Vol. 3, N 11. P. 849–858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
35. Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S., et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes // Am J Respir Crit Care Med. 2021. Vol. 204, N 5. P. 523–535. doi: 10.1164/rccm.202009-3696OC
36. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy // Curr Opin Pulm Med. 2017. Vol. 23, N 1. P. 48–55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000342
37. Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Asthma and obesity in children // Biomedicines. 2020. Vol. 8, N 7. ID 231. doi: 10.3390/biomedicines8070231
38. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G., et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma // J Allergy Clin Immunol. 2020. Vol. 147, N 2. P. 686–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039
39. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.-A.T., et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7. P. 1803–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.027
40. Wang F., He X.Y., Baines K.J., et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma // Eur Respir J. 2011. Vol. 38, N 3. P. 567–574. doi: 10.1183/09031936.00170110
41. Wei Q., Liao J., Jiang M., et al. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma // Allergy Asthma Clin Immunol. 2021. Vol. 17, N 1. ID 4. doi: 10.1186/s13223-020-00504-3
42. Weinmayr G., Weiland S.K., Björkstén B., et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 176, N 6. P. 565–574. doi: 10.1164/rccm.200607-994OC
43. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma // N Engl J Med. 2021. Vol. 384, N 19. P. 1800–1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975
44. Mishra P.E., Melén E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied // Lancet Respir Med. 2023. Vol. 11, N 12. P. 1044–1045. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00369-7

REFERENCES

1. Alieva YuS, Furman EG, Khuzina EA, et al. Biomarkers of inflammation and control of bronchial asthma in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(5):13–20. EDN: ASHHYL doi: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20

2. Zaitseva SV, Zastrozhina AK, Zaitseva OV, Snitko SYu. Asthma phenotypes in children: from diagnosis to treatment. *Practical pulmonology*. 2018;(3):76–86. EDN: YWRYFF

3. Kamaev AV. *Age-related evolution of the course, clinical and laboratory characteristics of bronchial asthma and efficacy of baseline therapy depending on phenotypic markers* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2023. (In Russ.)

4. Kamaev AV, Mizernitsky YuL, Trusova OV, et al. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Medical Council*. 2022;16(1):319–326. EDN: UODVQX doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326

5. Mitskevich SE. Asthma phenotypes in children and differential tactic of diagnostic and treatment. *Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2014;(4):79–85. EDN: SGMQLB

6. Nenasheva NM. T 2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. EDN: DWUTWL doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

7. Nesterenko ZV, Bulatova EM, Lagno OV. Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):103–110. EDN: LROYQC doi: 10.17816/PED104103-110

8. Pampura AN, Kamaev AV, Lebedenko AA. Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):91–101. EDN: EJCZBX doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101

9. Tarabrina AA, Ogorodova LM, Samoilova YuG, et al. The cytokine profile in obesity and asthma in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):97–103. EDN: HFJPXW doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-97-103

10. Khuzina EA, Furman EG, Yarullina AM. Patterns of local inflammatory markers and the degree of bronchial asthma control in children receiving inhaled corticosteroid therapy. *Perm medical journal*. 2012;29(2):51–58. (In Russ.) EDN: NLGXLW

11. Andersson CK, Adams A, Nagakumar P, et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1819–1829. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022

12. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):790–796. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.033

13. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, et al. Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children. *Allergy*. 2020;75(6):1497–1501. doi: 10.1111/all.14170

14. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):974–982. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059

15. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. doi: 10.1056/NEJMra2032506

16. Eller MCN, Vergani KP, Saraiva-Romanholo BM, et al. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1208–1217. doi: 10.1002/ppul.24075

17. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, et al. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):851–857. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.048

18. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-"low" asthma: overview and management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):452–463. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.006

19. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012;67(8):675–681. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064

20. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000;16(5):1008–1015.

21. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, et al. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood-asthma. *Thorax*. 2003;58(2):116–121. doi: 10.1136/thorax.58.2.116

22. Grunwell JR, Stephenson ST, Tirouvanziam R, et al. Children with neutrophil-predominant severe asthma have proinflammatory neutrophils with enhanced survival and impaired clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):516–525. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.024

23. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1351–1361. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.003

24. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):772–779. doi: 10.1111/pai.12457

25. Lazic N, Roberts G, Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy*. 2013;68(6):764–770. doi: 10.1111/all.12134

26. Maison N, Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. doi: 10.1183/13993003.02288-2021

27. Mishra PE, Melen E, Koppelman GH, Celedon JC. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *Lancet Respir Med*. 2023;11(12):1044–1045. doi: 10.1183/13993003.02395-2021

28. Nagakumar P, Denney L, Fleming L, et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;137(2):624–626. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.038

29. O'Brien CE, Tsirilakis K, Santiago MT, et al. Het erogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistentasthma. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1200–1204. doi: 10.1002/ppul.23165

30. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth uscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1024–1032. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.044

31. Peri F, Amaddeo A, Badina L, et al. T2-low asthma: A discussed but still orphan disease. *Biomedicines*. 2023;11(4):1226. doi: 10.3390/biomedicines11041226

32. Poole A, Urbanek C, Eng C, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):670–678. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.025

33. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023;401(10379):858–873. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0

34. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden:

a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849–858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
35. Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):523–535. doi: 10.1164/rccm.202009-3696OC
36. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48–55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000342
37. Sansone F, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F. Asthma and obesity in children. *Biomedicines*. 2020;8(70):231. doi: 10.3390/biomedicines8070231
38. Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;147(2):686–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039
39. Teague WG, Lawrence MG, Shirley D-AT, et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1803–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.027
40. Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):567–574. doi: 10.1183/09031936.00170110
41. Wei Q, Liao J, Jiang M, et al. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):4. doi: 10.1186/s13223-020-00504-3
42. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):565–574. doi: 10.1164/rccm.200607-994OC
43. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800–1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975
44. Mishra PE, Melén E, Koppelman GH, Celedon JC. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *Lancet Respir Med*. 2023;11(12):1044–1045. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00369-7

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Григорьевич Фурман,** д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; адрес: Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID: 0000-0002-1751-5532; eLibrary SPIN: 7373-9210; e-mail: furman1@yandex.ru

Юлия Сергеевна Алиева, ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0002-0283-088X; e-mail: dolgomirovay@mail.ru

Екатерина Александровна Хузина, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0003-0901-7944; eLibrary SPIN: 6816-0587; e-mail: eka-khuzina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Evgeny G. Furman,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia; ORCID: 0000-0002-1751-5532; eLibrary SPIN: 7373-9210; e-mail: furman1@yandex.ru

Julia S. Alieva, Assistant Professor at the Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia; ORCID: 0000-0002-0283-088X; e-mail: dolgomirovay@mail.ru

Ekaterina A. Khuzina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia; ORCID: 0000-0003-0901-7944; eLibrary SPIN: 6816-0587; e-mail: eka-khuzina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

Современные представления о дефиците лизосомной кислой липазы (обзор литературы)

Н.Н. Котова, В.А. Щербак, Н.М. Щербак

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

АННОТАЦИЯ

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое гетерогенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявления которого часто приводят к тяжелой заболеваемости и смертности. Развитие заболевания связано с накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях, что в свою очередь приводит к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, синдрому мальабсорбции и других симптомов. Истинная распространенность заболевания неизвестна, предполагаемая частота встречаемости в России — 1 : 100 000–150 000 детского населения. В зависимости от остаточной активности фермента выделяют два варианта клинического течения заболевания. Наиболее тяжелым, а также редким вариантом является болезнь Вольмана, выявленная и описанная в 1961 г. израильским невропатологом Моше Вольманом. Данное заболевание прогрессирует в течение первого года жизни ребенка и в большинстве случаев в связи со сложностями диагностики приводит к гибели. Более легкий, но частый вариант течения дефицита лизосомной кислой липазы, встречающийся у детей старше года и взрослых, — болезнь накопления эфиров холестерина, описанная в 1968 г. Неспецифичность симптомов дефицита лизосомной кислой липазы на ранней стадии приводит к тому, что диагностика данного состояния удлиняется или упускается клиницистами. Повышение печеночных ферментов в сочетании с гепато- и спленомегалией, дислипидемией должно настораживать врача и приводить к ранней диагностике дефицита лизосомной кислой липазы еще на амбулаторном этапе обследования, тем самым увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов. Дифференциальная диагностика проводится с болезнью Гоше, Ниманна–Пика, семейной гиперхолестеринемией, неалкогольным стеатогепатитом и другими болезнями накопления. Основной метод лечения заключается в заместительной ферментотерапии себелипазой-альфа. Исследования показали ее эффективность в увеличении продолжительности жизни пациентов. Рекомендуется в тактике ведения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход, поскольку заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии. В статье рассмотрены биохимические, патофизиологические процессы, происходящие в организме при дефиците лизосомной кислой липазы.

Ключевые слова: атеросклероз; болезнь Вольмана; болезнь накопления эфиров холестерина; цирроз печени; лизосомная кислая липаза; *LIPA*; неалкогольный стеатогепатит; жирные кислоты; липаза; липиды.

Как цитировать

Котова Н.Н., Щербак В.А., Щербак Н.М. Современные представления о дефиците лизосомной кислой липазы (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 63–70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

Рукопись получена: 27.02.2024 **Рукопись одобрена:** 21.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

Modern concepts about lysosomal acid lipase deficiency (review)

Nadezhda N. Kotova, Vladimir A. Shcherbak, Natalia M. Shcherbak

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare heterogeneous autosomal recessive heterogeneous genetic disorder whose manifestations often result in severe morbidity and mortality. The development of the disease is associated with the accumulation of cholesterol esters and triglycerides in organs and tissues, which in turn leads to the development of atherosclerosis, hepatosplenomegaly, liver cirrhosis, malabsorption syndrome and other symptoms. The true prevalence of the disease is unknown, the estimated incidence in Russia is 1 : 100,000–150,000 of the child population. Depending on the residual activity of the enzyme, 2 variants of the clinical course of the disease are distinguished. The most severe and also rare variant is Wolman's disease, identified and described in 1961 by Israeli neurologist Moshe Wolman. This disease progresses during the first year of a child's life and in most cases, due to the difficulties of diagnosis, leads to the death of patients. A milder but more common variant of LAL-D, occurring in children over one year of age and adults, is cholesteryl ester storage disease, described in 1968. The nonspecificity of symptoms of LAL-D at an early stage leads to the fact that the diagnosis of this condition is prolonged or missed by clinicians. An increase in liver enzymes in combination with hepato- and splenomegaly, dyslipidemia should alert the doctor and lead to early diagnosis of LAL-D even at the outpatient stage of examination, thereby increasing the duration and quality of life of patients. Differential diagnosis is carried out with Gaucher disease, Niemann–Pick disease, familial hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis and other storage diseases. The main method of treatment is enzyme replacement therapy with sebelipase-alpha. Studies have shown its effectiveness in increasing the life expectancy of patients. It is recommended to use a multidisciplinary approach in the management of patients with LAL-D at all stages, since the disease is characterized by damage to many organs and systems and requires complex therapy. The biochemical and pathophysiological processes occurring in the body with deficiency of lysosomal acid lipase are considered.

Keywords: atherosclerosis; Wolman's disease; cholesteryl ester storage disease; cirrhosis of the liver; lysosomal acid lipase; *LIPA*; LAL-D; non-alcoholic steatohepatitis; fatty acid; lipase; lipids.

To cite this article

Kotova NN, Shcherbak VA, Shcherbak NM. Modern concepts about lysosomal acid lipase deficiency (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):63–70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

Received: 27.02.2024 **Accepted:** 21.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомы — внутриклеточные органеллы, которые содержат множество ферментов, необходимых для деградации ряда макромолекул. Эти ферменты имеют кислый pH и гидролизуют мукополисахариды, гликосфинголипиды и олигосахариды. Каждый фермент специфичен для определенной молекулы и необходим для ее катаболизма. Нарушения накопления возникают из-за дефекта в этих ферментах, что приводит к накоплению специфического субстрата в лизосомах, это в конечном итоге вызывает клеточную дисфункцию [30].

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкое гетерогенное аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, проявления которого часто приводят к тяжелой заболеваемости и смертности. ДЛКЛ характеризуется накоплением сложных эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени и селезенке [29, 41]. Заболевание связано с мутациями в гене лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), расположенном на хромосоме 10q23.2-q23.3, кодирующей полипептид из 372 аминокислот с сигнальной последовательностью из 27 аминокислот, необходимой как для секреции, так и для нацеливания ЛКЛ на лизосомы [14, 20, 36].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная распространенность заболевания неизвестна, по оценкам составляет от 1 : 40 000 до 1 : 300 000 детей [2, 4]. Предполагаемая частота встречаемости в России — 1 : 100 000–150 000 случаев [3]. ДЛКЛ с младенческим началом обычно приводит к летальному исходу в течение первых 12 мес. жизни [18, 41]. Тяжелое заболевание подтипа ДЛКЛ называется болезнью Вольмана и проявляется различными симптомами, такими как гепатомегалия, спленомегалия, рвота, диарея, кальцификация надпочечников и нарушение кроветворения, включая анемию и тромбоцитопению. Пациенты обычно не проживают более года. Легкий подтип заболевания ДЛКЛ называется болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ). В этом случае пациенты страдают гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и дефицитом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [18, 26, 34].

БИОХИМИЯ

Ряд авторов подробно описывает регуляторную роль ЛКЛ. ЛКЛ опосредует как внутриклеточный, так и внеклеточный липолиз по механизму, зависящему от типа клетки. ЛКЛ гидролизует нейтральные липиды, доставляемые в лизосомы посредством эндоцитоза липопротеидов множества клеток [8]. Таким образом, лизосомальный липолиз связывает метаболизм липидов с различными клеточными функциями, поскольку многие метаболические производные холестерина и жирных кислот служат лигандами для ядерных рецепторов и факторов транскрипции, которые оказывают глубокое воздействие на метаболизм липидов [21].

ГЕНЕТИКА

На сегодняшний день зарегистрировано в общей сложности 120 мутаций, связанных с заболеванием. Ген, кодирующий кислую липазу, назван *LIPA* [9]. Существует 21 вариант *LIPA*, определяющий уровень остаточной ферментативной активности и напрямую связанный с прогрессированием заболевания [12]. Болезнь Вольмана характеризуется активностью ЛКЛ от ее полного отсутствия до менее чем 1 %, в то время как активность ЛКЛ при БНЭХ обычно колеблется от <1 до 10 % в периферических лейкоцитах и культивируемых фибробластах. Наиболее распространенный дефект — мутация сплайсинга в экзоне 8, который обнаруживается примерно у половины всех детей и взрослых с ДЛКЛ [4, 26, 34].

Другие авторы описывают в своем исследовании то, что экспрессия гена *LIPA*, кодируемая ЛКЛ, является низкой в гладкомышечных клетках артерий как человека, так и мышей, что интерпретируется как естественный факт, а не следствие мутаций, и служит очевидной причиной перегрузки сложных эфиров холестерина в лизосомах макрофагов и гладкомышечных клеток при атеросклерозе. Было обнаружено также, что низкая активность ЛКЛ в крови связана с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [20, 40]. Данная теория была подтверждена, и доказано, что снижение ЛКЛ связано с НАЖБП, поскольку ЛКЛ как в крови, так и в тромбоцитах прогрессивно снижается в зависимости от стадии заболевания. Снижение уровня ЛКЛ в крови на не цирротической стадии уникально для НАЖБП, а не для других этиологий поражения печени, и связано с НАЖБП, перенесенной после трансплантации печени [13].

КЛИНИКА

Прогрессирующее накопление липидов в лизосомах и цитоплазме клинически проявляется в виде гепатоспленомегалии, стеатоза печени, фиброза и/или цирроза печени, которые могут прогрессировать до печеночной недостаточности [1]. Проявления могут варьировать, но обычно включают повышение уровня сывороточной аланинаминотрансферазы, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и низкие уровни холестерина ЛПВП. Уровни триглицеридов также могут быть повышены у этих пациентов. Дислипидемия наблюдается у всех больных и может привести к ускоренному развитию атеросклероза. Хотя фенотипический спектр ДЛКЛ сильно варьирует, его клинические признаки обычно включают в себя все вышеперечисленные симптомы. При отсутствии лечения прогрессирующая печеночная дисфункция, связанная с ДЛКЛ, приводит к печеночной недостаточности, что делает необходимой трансплантацию печени [35].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

Большинство авторов в своих работах отмечают различия в активности ЛКЛ, связанные с детским вариантом (болезнью Вольмана) и БНЭХ, что проявляется множеством клинических фенотипов. Редкость случаев означает, что наши знания основаны на опубликованных отчетах, а данные о долгосрочной выживаемости отсутствуют. Мутации в генах *LIPA,* сохраняющие большую остаточную активность, приводят к более мягким фенотипам БНЭХ, проявляющимся позже в детском или взрослом возрасте [6]. ДЛКЛ можно упустить из виду или неправильно диагностировать, когда имеющиеся признаки неотличимы от НАЖБП или дислипидемии [21, 22, 30]. В своем исследовании авторы доказали, что снижение активности ЛКЛ, даже при отсутствии генетических заболеваний, связано с развитием прогрессирующего стеатоза печени не только при ДЛКЛ [39].

При БНЭХ присутствуют различные симптомы, которые обычно начинаются в возрасте 5 лет, хотя могут развиться позже. У большинства пострадавших детей наблюдаются повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности, низкий уровень холестерина и ЛПВП, ускоренное развитие атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе, гепатомегалия и спленомегалия, постепенно приводящие к фиброзу и циррозу печени. Более того, некоторые дети страдают мальабсорбцией, рвотой, диареей, стеатореей и нарушением роста [31, 37].

Большинство авторов обращают внимание на абдоминальный синдром, приводящий к частому обращению за амбулаторной медицинской помощью. Помимо болей в животе такие симптомы, как гепатомегалия, спленомегалия, желтуха и/или дисфункция желчного пузыря необходимо трактовать как «красные флаги», связанные с ДЛКЛ [20].

ДИАГНОСТИКА

В диагностических целях активность ЛКЛ может быть оценена в лейкоцитах периферической крови, культивируемых фибробластах кожи или печени с использованием меченых радиоактивностью природных субстратов или синтетических производных 4-метилумбеллиферона или р-нитрофенола. Пренатальная диагностика уровня ЛКЛ также может быть проведена путем тестирования культивируемых ворсинок хориона или клеток плода [15, 17, 18].

Когда аутосомно-доминантное наследование заболевания исключено, рекомендуется проведение малоинвазивного скрининга на выявление ДЛКЛ. Данное исследование считается золотым стандартом диагностики. В пятнах засохшей крови исследуют ферментативную активность ЛКЛ. При результатах от 5 до 10 %, означающих нормальную ферментативную активность, следует провести повторное тестирование и молекулярное секвенирование, прежде чем ставить точный диагноз. Результаты >10 % означают, что у человека нормальная ферментативная активность ЛКЛ [14, 41].

Неонатальный скрининг используют для выявления детей, страдающих многими заболеваниями. Он был первоначально предложен доктором Гатри в 1960-х годах для диагностики фенилкетонурии [14, 24]. Для скрининга новорожденных использовали метод, называемый «пятнами засохшей крови» [16]. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция зарегистрирована лишь на уровне клинической формы ДЛКЛ (болезнь Вольмана либо БНЭХ), молекулярно-генетическое исследование применяется только для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомы дефицита ЛКЛ часто напоминают более распространенные состояния, такие как болезнь Гоше, семейная гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Ниманна–Пика или криптогенный цирроз. Тестирование уровня активности ЛКЛ привело к успеху в выявлении пациентов с дефицитом ЛКЛ среди групп, у которых ранее были диагностированы вышеуказанные состояния [17, 33].

ЛЕЧЕНИЕ

Раннее лечение ограничивалось контролем уровня холестерина и профилактикой преждевременного атеросклероза. Из-за отсутствия безопасного и эффективного лечения для контроля проявлений ДЛКЛ применялись статины отдельно или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами для улучшения липидного профиля за счет снижения концентрации сывороточного холестерина и триглицеридов [36, 38].

Разработка заместительной ферментной терапии (ЗФТ) лизосомных болезней накопления впервые была продемонстрирована на примере болезни Гоше 1-го типа. В настоящее время доступны ЗФТ для других лизосомных нарушений накопления, но до недавнего времени не было эквивалента для ДЛКЛ [4, 35].

В 2015 г. в США была одобрена ЗФТ, пациенты в большинстве европейских и азиатских стран получили доступ к препарату себелипаза альфа. Это рекомбинантная форма человеческой ЛКЛ, производимая с использованием технологии ДНК в клеточной культуре куриного яйца. ЗФТ предназначена для восстановления уровня ферментативной активности, достаточного для гидролиза эфиров холестерина и предотвращения их дальнейшего накопления. Детям старше 6 мес. и взрослым препарат вводят в дозе из расчета 1 мг/кг каждые 2 нед. Разрешено увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. исходя из клинического ответа.

В качестве заменителя фермента себелипаза альфа была клинически признана эффективной, что нашло отражение в результатах исследований [10]. Было выявлено

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15263-70

снижение уровня сывороточных трансаминаз, липидов и других родственных маркеров с приемлемым профилем безопасности. В долгосрочной перспективе эти улучшения способствуют восстановлению физического состояния пациентов и, в конечном итоге, снижению общей заболеваемости и смертности [5, 7, 25]. Было проведено исследование, в результате которого авторы смогли предоставить убедительные данные об эффективности и безопасности применения ЗФТ у детей в возрасте 6 мес. ЗФТ привела к более длительной выживаемости пострадавших младенцев [11, 32, 34].

Диетотерапия с пониженным содержанием жиров является стандартом лечения, успешно уменьшая уровень липидов у пациентов [19, 23, 30]. Для лиц, страдающих БНЭХ, было рассмотрено применение фармакологических средств, включая статины и эзетимиб. Рассматривалась также возможность трансплантации печени. Помимо этих вариантов лечения, была предложена генная терапия с использованием аденоассоциированного вируса, но данное исследование проведено лишь на мышиной модели [15, 28]. Трансплантация печени была описана как один из вариантов лечения, но крайне редко приносящая пользу. После пересадки печени возможен рецидив заболевания, ибо она не устраняет дефектные ферменты. Предыдущие данные о терапии стволовыми клетками спорные, поскольку они дают лишь кратковременный эффект выживания [27].

Пациентов с ДЛКЛ наблюдает врач-гастроэнтеролог (и/или педиатр), а также генетик, необходима консультация диетолога с целью назначения низкожировой диеты. Рекомендуется в ведении пациентов с ДЛКЛ на всех этапах использовать мультидисциплинарный подход, поскольку заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неспецифичность симптомов дефицита лизосомной кислой липазы на ранней стадии приводит к тому, что клиницисты удлиняют или упускают данное состояние при диагностике. Повышение печеночных ферментов в сочетании с гепато- и спленомегалией, дислипидемией должно настораживать и приводить к ранней диагностике дефицита лизосомной кислой липазы еще на амбулаторном этапе обследования, тем самым увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов. Несмотря на сложность патологии, мы можем быть уверены в безопасности и эффективности заместительной ферментной терапии у детей и взрослых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л., и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) // РМЖ. 2018. № 5–2. С. 96–103. EDN: YQJMMP

2. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология // Медицинская генетика. 2019. Т. 18, № 8. С. 3–16. EDN: PSYCCI doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16

3. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., и др. Исследование частоты распространения дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15, № 2. С. 184–185. EDN: XNSDAL doi: 10.15690/pf.v15i2.1876

4. Arnaboldi L., Ossoli A., Giorgio E., et al. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: Enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters // Atherosclerosis. 2020. Vol. 297. P. 8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026

5. Baratta F., Pastori D., Ferro D., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: A new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 30. P. 4172–4180. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4172

6. Baronio F., Conti F., Miniaci A., et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis // Mol Genet Metab Rep. 2021. Vol. 30. ID 100833. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100833

7. Bashir A., Tiwari P., Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature

review // Ther Adv Rare Dis. 2021. Vol. 2. ID 26330040211026928. doi: 10.1177/26330040211026928
8. Besler K.J., Blanchard V., Francis G.A. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare hereditary dyslipidemia, but a potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver dystrophy // Front Genet. 2022. Vol. 13. ID 1013266. doi: 10.3389/fgene.2022.1013266
9. Brown E.E., Sturm A.C., Cuchel M., et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association // J Clin Lipidol. 2020. Vol. 14, N 4. P. 398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011
10. Burton B.K., Sanchez A.C., Kostyleva M., et al. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022. Vol. 74, N 6. P. 757–764. doi: 10.1097/MPG.0000000000003452
11. Cappuccio G., Donti T.R., Hubert L., et al. Opening a window on lysosomal acid lipase deficiency: Biochemical, molecular, and epidemiological insights // J Inherit Metab Dis. 2019. Vol. 42, N 3. P. 509–518. doi: 10.1002/jimd.12057
12. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of Lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD // J Hepatol. 2019. Vol. 70, N 1. P. 142–150. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
13. Cohen J.L., Burfield J., Valdez-Gonzalez K., et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, N 1. ID 198. doi: 10.1186/s13023-019-1129-y
14. Ferri F., Mischitelli M., Tozzi G., et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in blood and platelets is associated with nonalcoholic fatty liver disease // Clin Transl Gastroenterol. 2020. Vol. 11, N 2. ID e00116. doi: 10.14309/ctg.0000000000000116
15. Gürbüz B.B., Güney İ., Bulut F.D., Dilek O. A rare cause of hepatomegaly and dyslipidemia: lysosomal acid lipase deficiency // Turk J Pediatr. 2020. Vol. 62, N 5. P. 831–835. doi: 10.24953/turkjped.2020.05.016
16. Hong X., Chen Y., Barr M., Gelb M.H. Stratification of patients with lysosomal acid lipase deficiency by enzyme activity in dried blood spots // Mol Genet Metab Rep. 2022. Vol. 33. ID 100935. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100935
17. Kohli R., Ratziu V., Fiel M.I., et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group // Mol Genet Metab. 2020. Vol. 129, N 2. P. 59–66. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
18. Korbelius M., Kunzel K.B., Bradich I., et al. Recent information on lysosomal acid lipase deficiency // Trends Mol Med. 2023. Vol. 29, N 6. P. 425–438. doi: 10.1016/J.molmed.2023.03.001
19. Kulhas Celik I., Kucukcongar Yavas A., Unal Uzun O., et al. Successful sebelipase alfa desensitization in a pediatric patient // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, N 2. P. 732–733. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.012
20. Kuloglu Z., Kansu A., Selbuz S., et al. The frequency of lysosomal acid lipase deficiency in children with unexplained liver disease // Pediatr Gastroenterol J. 2019. Vol. 68, N 3. P. 371–376. doi: 10.1097/MPG.0000000000002224
21. Li F., Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019. Vol. 39, N 5. P. 850–856. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312136
22. Lipiński P., Ługowska A., Zakharova E.Y., et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018. Vol. 67, N 4. P. 452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
23. Lyons H., Vouyoukas E., Higgins M., Maciejko J.J. Clinical and histologic liver improvement in siblings with lysosomal acid lipase deficiency after enzyme replacement // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020. Vol. 70, N 5. P. 635–639. doi: 10.1097/MPG.0000000000002671
24. Lim J.S., Tan E.S., John C.M., et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program // Mol Genet Metab. 2014. Vol. 113, N 1–2. P. 53–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.018
25. Malinová V., Balwani M., Sharma R., et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study // Liver Int. 2020. Vol. 40, N 9. P. 2203–2214. doi: 10.1111/liv.14603
26. Mashima R., Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening and preclinical studies // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 24. ID 15549. doi: 10.3390/ijms232415549
27. Menon J., Shanmugam N., Srinivas S., et al. Wolman's disease: A rare cause of infantile cholestasis and cirrhosis // J Pediatr Genet. 2020. Vol. 11, N 2. P. 132–134. doi: 10.1055/s-0040-1715119
28. Potter J.E., Petts G., Ghosh A., et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: A new paradigm of treatment in Wolman disease // Orphanet J Rare Dis. 2021. Vol. 16. ID 235. doi: 10.1186/s13023-021-01849-7
29. Schonfeld E.A., Brown R.S. Jr. Genetic causes of liver disease: When to suspect a genetic etiology, initial lab testing, and the basics of management // Med Clin North Am. 2019. Vol. 103, N 6. P. 991–1003. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.003
30. Sen Sarma M., Tripathi P.R. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders // World J Hepatol. 2022. Vol. 14, N 10. P. 1844–1861. doi: 10.4254/wjh.v14.i10.1844
31. Щербак В.А. Синдром диспепсии у детей Забайкальского края // Transbaikalian Medical Bulletin. 2022. № 3. С. 1–8. EDN: MZWYMU doi: 10.52485/19986173_2022_3_1
32. Shen J.J., Davis J.L., Hong X., et al. A case of lysosomal acid lipase deficiency confirmed by response to sebelipase alfa therapy // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020. Vol. 71, N 6. P. 726–730. doi: 10.1097/MPG.0000000000002870
33. Shet S., Toth P.P., Baum S.J., Aggarwal M. To distinguish lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia // JACC Case Rep. 2023. Vol. 24. ID 102023. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.102023
34. Strebinger G., Muller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency is the key to early diagnosis // Hepat Med. 2019. Vol. 11. P. 79–88. doi: 10.2147/HMER.S201630
35. Su K., Donaldson E., Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa // Appl Clin Genet. 2016. Vol. 9. P. 157–167. doi: 10.2147/TACG.S86760
36. Suarez-Zamora D.A., Rojas-Rojas M.M., Ordonez-Guerrero F., et al. Pediatric patients with lysosomal acid lipase deficiency // Rev Esp Patol. 2023. Vol. 56, N 2. P. 113–118. doi: 10.1016/J.patol.2021.03.005
37. Sustar U., Groselj U., Trebusak Podkrajsek K., et al. Early discovery of children with lysosomal acid lipase deficiency with the universal familial hypercholesterolemia screening program // Front Genet. 2022. Vol. 13. ID 936121. doi: 10.3389/fgene.2022.936121

38. Tebani A., Sudrié-Arnaud B., Boudabous H., et al. Large-scale screening of lipase acid deficiency in at risk population // Clin Chim Acta. 2021. Vol. 519. P. 64–69. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.005
39. da Rosa Vitek C., Schmitz A.C., de Oliveira J.M.D., et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a general overview // J Pediatr (Rio de Janeiro). 2022. Vol. 98, N 1. P. 4–14. doi: 10.1016/j.jped.2021.03.003
40. Westerterp M., Li F., Zhang H. Effect depending on the type of dissection cells in diseases associated with lysosomal acid lipase deficiency // J Lipid Res. 2023. Vol. 64, N 12. ID 100474. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100474
41. Wilson D.P., Patni N. Lysosomal acid lipase deficiency. 2023 March 15. В кн.: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

REFERENCES

1. Ageeva NV, Agapova IA, Amelina EL, et al. Progressive liver disease: lysosomal acid lipase deficiency (clinical observations). *RMJ*. 2018;(5–2):96–103. (In Russ.) EDN: YQJMMP
2. Kamenets EA, Pechatnikova NL, Kakaulina VS, et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epydemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. EDN: PSYCCI doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
3. Fedyakov MA, Barbitov YuA, Serebryakova EA, et al. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian population. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):184–185. EDN: XNSDAL doi: 10.15690/pf.v15i2.1876
4. Arnaboldi L, Ossoli A, Giorgio E, et al. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: Enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters. *Atherosclerosis*. 2020;297:8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026
5. Baratta F, Pastori D, Ferro D, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: A new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4172–4180. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4172
6. Baronio F, Conti F, Miniaci A, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of a case of Wolman disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;30:100833. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100833
7. Bashir A, Tiwari P, Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. *Ther Adv Rare Dis*. 2021;2:26330040211026928. doi: 10.1177/26330040211026928
8. Besler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare hereditary dyslipidemia, but a potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver dystrophy. *Front Genet*. 2022;13:1013266. doi: 10.3389/fgene.2022.1013266
9. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011
10. Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M, et al. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):757–764. doi: 10.1097/MPG.0000000000003452
11. Cappuccio G, Donti TR, Hubert L, et al. Opening a window on lysosomal acid lipase deficiency: biochemical, molecular, and epidemiological insights. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(3):509–518. doi: 10.1002/jimd.12057
12. Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142–150. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
13. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):198. doi: 10.1186/s13023-019-1129-y
14. Ferri F, Mischitelli M, Tozzi G, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in blood and platelets is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(2):e00116. doi: 10.14309/ctg.0000000000000116
15. Gürbüz BB, Güney İ, Bulut FD, Dilek O. A rare cause of hepatomegaly and dyslipidemia: lysosomal acid lipase deficiency. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):831–835. doi: 10.24953/turkjped.2020.05.016
16. Hong X, Chen Y, Barr M, Gelb MH. Stratification of patients with lysosomal acid lipase deficiency by enzyme activity in dried blood spots. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100935. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100935
17. Kohli R, Ratziu V, Fiel MI, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):59–66. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.11.004
18. Korbelius M, Kunzel KB, Bradich I, et al. Recent information on lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med*. 2023;29(6):425–438. doi: 10.1016/J.molmed.2023.03.001
19. Kulhas Celik I, Kucukcongar Yavas A, Unal Uzun O, et al. Successful sebelipase alfa desensitization in a pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):732–733. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.012
20. Kuloglu Z, Kansu A, Selbuz S, et al. The frequency of lysosomal acid lipase deficiency in children with unexplained liver disease. *Pediatr Gastroenterol J*. 2019;68(3):371–376. doi: 10.1097/MPG.0000000000002224
21. Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):850–856. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312136
22. Lipiński P, Ługowska A, Zakharova EY, et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
23. Lyons H, Vouyoukas E, Higgins M, Maciejko JJ. Clinical and histologic liver improvement in siblings with lysosomal acid lipase deficiency after enzyme replacement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):635–639. doi: 10.1097/MPG.0000000000002671
24. Lim JS, Tan ES, John CM, et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1–2):53–61. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.018
25. Malinová V, Balwani M, Sharma R, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int*. 2020;40(9):2203–2214. doi: 10.1111/liv.14603

26. Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: genetics, screening and preclinical studies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15549. doi: 10.3390/ijms232415549
27. Menon J, Shanmugam N, Srinivas S, et al. Wolman's disease: A rare cause of infantile cholestasis and cirrhosis. *J Pediatr Genet*. 2020;11(2):132–134. doi: 10.1055/s-0040-1715119
28. Potter JE, Petts G, Ghosh A, et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: A new paradigm of treatment in Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:235. doi: 10.1186/s13023-021-01849-7
29. Schonfeld EA, Brown RS Jr. Genetic causes of liver disease: When to suspect a genetic etiology, initial lab testing, and the basics of management. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):991–1003. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.003
30. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. doi: 10.4254/wjh.v14.i10.1844
31. Shcherbak VA. Syndrome of dyspepsia in children of the Transbaikal territory. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022;(3):1–8. EDN: MZWYMU doi: 10.52485/19986173_2022_3_1
32. Shen JJ, Davis JL, Hong X, et al. A case of lysosomal acid lipase deficiency confirmed by response to sebelipase alfa therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(6):726–730. doi: 10.1097/MPG.0000000000002870
33. Shet S, Toth PP, Baum SJ, Aggarwal M. To distinguish lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia. *JACC Case Rep*. 2023;24:102023. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.102023
34. Strebinger G, Muller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency is the key to early diagnosis. *Hepat Med*. 2019;11:79–88. doi: 10.2147/HMER.S201630
35. Su K, Donaldson E, Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet*. 2016;9:157–167. doi: 10.2147/TACG.S86760
36. Suarez-Zamora DA, Rojas-Rojas MM, Ordonez-Guerrero F, et al. Pediatric patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Rev Esp Patol*. 2023;56(2):113–118. doi: 10.1016/J.patol.2021.03.005
37. Sustar U, Groselj U, Trebusak Podkrajsek K, et al. Early discovery of children with lysosomal acid lipase deficiency with the universal familial hypercholesterolemia screening program. *Front Genet*. 2022;13:936121. doi: 10.3389/fgene.2022.936121
38. Tebani A, Sudrié-Arnaud B, Boudabous H, et al. Large-scale screening of lipase acid deficiency in at risk population. *Clin Chim Acta*. 2021;519:64–69. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.005
39. da Rosa Vitek C, Schmitz AC, de Oliveira JMD, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a general overview. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*. 2022;98(1):4–14. doi: 10.1016/j.jped.2021.03.003
40. Westerterp M, Li F, Zhang H. Effect depending on the type of dissection cells in diseases associated with lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res*. 2023;64(12):100474. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100474
41. Wilson DP, Patni N. Lysosomal acid lipase deficiency. 2023 March 15. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Николаевна Котова,** ординатор, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID: 0009-0006-6856-1930; eLibrary SPIN: 8673-7266; e-mail: rukavishnikova-2021@bk.ru

Владимир Александрович Щербак, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия; ORCID: 0000-0002-2032-7612; eLibrary SPIN: 7095-5359; e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Наталья Михайловна Щербак, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия; ORCID: 0000-0002-2472-6952; eLibrary SPIN: 8154-0889; e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Nadezhda N. Kotova,** Resident doctor, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 39A Gorkogo str., Chita, 672000, Russia; ORCID: 0009-0006-6856-1930; eLibrary SPIN: 8673-7266; e-mail: rukavishnikova-2021@bk.ru

Vladimir A. Shcherbak, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; ORCID: 0000-0002-2032-7612; eLibrary SPIN: 7095-5359; e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Natalia M. Shcherbak, MD, PhD, Cand, Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; ORCID: 0000-0002-2472-6952; eLibrary SPIN: 8154-0889; e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Применение кортикостероидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы)

Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов, Е.В. Стерлягова, С.А. Фомин

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

АННОТАЦИЯ

Кортикостероиды широко используются в клинической практике при оказании помощи детям, находящимся в критическом состоянии, однако данные об их эффективности в неонатальной практике весьма ограничены. В настоящей публикации предпринята попытка обобщения и систематизации данных литературы об использовании экзогенных кортикостероидов при различных заболеваниях неонатального периода. Особое внимание уделено патофизиологии острой дисфункции надпочечников в структуре критических состояний, ее диагностике и лечению. Представлены результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность применения различных кортикостероидов в неонатальной кардиохирургии, при артериальной гипотензии, неонатальном сепсисе, рефрактерном септическом шоке, синдроме аспирации мекония и бронхолегочной дисплазии. Продемонстрировано, что препаратом выбора в критических ситуациях является гидрокортизон, для которого характерен минимальный период полувыведения и низкая вероятность развития побочных эффектов. Установлено, что современные данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения кортикостероидов при критических состояниях неонатального периода очень противоречивы и требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Вопрос о необходимости применения кортикостероидов в неонатальной кардиохирургии и при различных заболеваниях легких (синдром аспирации мекония, бронхолегочная дисплазия) остается открытым, хотя имеется достаточно данных, свидетельствующих об их положительном терапевтическом эффекте, однако рандомизированные мультицентровые исследования отсутствуют, что ограничивает использование кортикостероидов в клинической практике. Абсолютным показанием для назначения кортикостероидов у новорожденных является наличие острой надпочечниковой недостаточности, врожденной гиперплазии коры надпочечников и катехоламин-резистентного септического шока.

Ключевые слова: кортикостероиды; новорожденный; острая надпочечниковая недостаточность; сепсис; шок; неонатальная кардиохирургия; синдром аспирации мекония; бронхолегочная дисплазия.

Как цитировать

Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В., Стерлягова Е.В., Фомин С.А. Применение кортикостероидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 71–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Рукопись получена: 14.02.2024 **Рукопись одобрена:** 19.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Intensive care corticosteroids for critical neonatal conditions (review)

Yurii S. Aleksandrovich, Dmitry O. Ivanov, Konstantin V. Pshenisnov, Ekaterina V. Sterlyagova, Sergey A. Fomin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Corticosteroids are widely used in clinical practice in the care of children in critical condition, but data on their efficacy in neonatal practice are very limited. This publication attempts to summarize and systematize the literature data on the use of exogenous corticosteroids in various diseases of the neonatal period. Special attention is paid to the pathophysiology of acute adrenal dysfunction in the structure of critical conditions, its diagnosis and treatment. The results of a number of studies confirming the effectiveness of various corticosteroids in neonatal cardiac surgery, arterial hypotension, neonatal sepsis, refractory septic shock, meconium aspiration syndrome and bronchopulmonary dysplasia are presented. It has been demonstrated that hydrocortisone is the drug of choice in critical situations due to its minimal half-life and low probability of side effects. It has been established that current data on the feasibility, efficacy and safety of corticosteroid use in critical conditions of the neonatal period are very controversial and require further experimental and clinical studies. The question of the necessity of corticosteroids use in neonatal cardiac surgery and in various lung diseases (meconium aspiration syndrome, bronchopulmonary dysplasia) remains open, although there is enough evidence of their positive therapeutic effect, but there are no randomized multicenter studies, which limits the use of corticosteroids in clinical practice. An absolute indication for the administration of corticosteroids in neonates is the presence of acute adrenal insufficiency, congenital adrenal cortical hyperplasia and catecholamine-resistant septic shock.

Keywords: corticosteroids; neonatal; acute adrenal insufficiency; sepsis; shock; neonatal cardiac surgery; meconium aspiration syndrome; bronchopulmonary dysplasia.

To cite this article

Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV, Sterelyagova EV, Fomin SA. Intensive care corticosteroids for critical neonatal conditions (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):71–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Received: 14.02.2024 **Accepted:** 19.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Период новорожденности — уникальный этап жизни человека, во время которого происходят значительные анатомические и функциональные перестройки в организме, направленные на адаптацию к новым условиям существования. Самые значимые изменения происходят в дыхательной, сердечно-сосудистой и нейроэндокринной системах, которые призваны обеспечить компенсацию родового стресса [1, 3].

Впервые термин «стресс» в первой половине XX в. ввел американский психофизиолог Уолтер Кэннон, который использовал его для обозначения «нервно-психического» напряжения. В последующем стресс стал рассматриваться в более широком контексте, как пусковой механизм защитно-приспособительных и компенсаторных реакций организма в ответ на воздействие любых флогогенов, приводящих к расстройствам ауторегуляции гомеостаза [9, 15].

Классическая концепция стресса была разработана Гансом Селье, опубликовавшим в 1936 г. первую работу по адаптационному синдрому и сформулировавшим определение стресса, под которым он подразумевал неспецифическую реакцию организма на любое предъявленное к нему требование, сопровождающееся напряжением функциональных систем для поддержания гомеостаза [1, 3, 15, 44, 49].

Ключевую роль в предотвращении родового дистресса играет эндокринная система, особенно у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии, поскольку именно срыв механизмов эндокринной адаптации у них лежит в основе патогенеза острой надпочечниковой недостаточности [1–3, 6, 18, 19, 49].

Все виды стрессорного воздействия ведут к мобилизации защитных реакций организма посредством модуляции нейроиммуноэндокринной системы, в первую очередь гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем.

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе, стимулируя секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного и соматотропного гормонов. Достигая коры надпочечников, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов, в первую очередь, кортизола. Увеличение энергоресурса происходит за счет массивного выброса катехоламинов, синтезируемых мозговым веществом надпочечников, которые инициируют гликогенолиз, глюконеогенез и липолиз, что приводит к мобилизации жировой ткани с образованием свободных жирных кислот и глюкозы.

Значительный выброс соматотропного гормона в системный кровоток в физиологических условиях приводит к активации анаболических процессов, повышению концентрации тироксина и трийодтиронина в крови, усиливающих основной обмен веществ, однако при критическом состоянии отмечается обратный эффект, при этом все метаболические реакции представлены катаболизмом. При чрезмерном или продолжительном воздействии флогогенов отмечается избыточное поступление в кровь гормонов стресса, что может стать причиной истощения их запасов, дисфункции надпочечников и других патологических эффектов [1]. В частности, гиперсекреция норадреналина сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция, что лежит в основе цитолиза. Высокий уровень катехоламинов и кортикостероидов в крови может стать причиной выраженной вазоконстрикции, ухудшения реологии крови и расстройств микроциркуляции с последующим развитием органных повреждений [1, 5, 7].

Активация гормонами стресса окислительных ферментов при прогрессировании тканевой гипоксии и вазоконстрикции приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, вызывающих патологические изменения структуры и функции белков. Супероксиды приводят к активизации процессов перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов с последующим разрушением клеточных лизосом и освобождением липазы и фосфолипазы.

Накопление альдегидов, кетонов и спиртов лежит в основе карбонильного стресса. Токсические эффекты этих веществ и активизация ферментов приводят к деполимеризации мембран и цитолизу. Активные формы кислорода в условиях дефицита антиоксидантов, взаимодействуя с оксидом азота, являются причиной развития нитрозактивного стресса. Образующиеся при этом активные формы азота способны угнетать функции белков, ионных каналов, индуцируют апоптоз клеток иммунной системы, нейронов, островков Лангерганса поджелудочной железы и других систем и органов [1, 29, 36]. Установлена связь между увеличением секреции вазопрессина и активацией тромбопоэза, увеличением тромбогенеза, гиперкоагуляции, что может стать причиной тромботических осложнений [12].

Стрессоры можно квалифицировать как физиологические и психоэмоциональные, при этом известно, что повреждающий эффект связан не только с силой или длительностью воздействия, но и с ответной реакцией организма на него [1, 4]. В табл. 1 представлена физиологическая концентрация основных гормонов стресса.

Оценка гормонального статуса в раннем неонатальном периоде представляет сложную задачу, поскольку уровень гормонов подвержен значительным колебаниям и зависит от срока гестации, постнатального возраста новорожденного, способа родоразрешения и особенностей анестезии во время родов, массы тела при рождении и многих других факторов [10]. Кортизол — главный гормон стресса, концентрация которого зависит от срока гестации (табл. 2) [8, 14].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Таблица 1. Гормоны стресса
Table 1. Stress hormones

Гормон / Gormone	Возраст / Age	Референсные значения, пг/мл / Reference value, pg/ml
Адреналин / Adrenaline	2–11 сут / 2–11 days	36–400
	11 сут–4 мес. / 11 day–4 months	55–200
	4 мес.–1 год / 4 months–1 year	55–440
Норадреналин / Noradrenaline	2–11 сут / 2–11 days	170–1180
	11 сут–4 мес. / 11 day–4 months	370–2080
	4 мес.–1 год / 4 months–1 year	270–1120
Адренокортикотропный гормон / Adrenocorticotropic hormone	0–1 год / 0–1 year	0–50

Таблица 2. Референсные значения уровня кортизола у новорожденных в зависимости от срока гестации
Table 2. Neonatal cortisol reference values depending on gestational age

Категория детей / Category of children	Уровень кортизола в крови, нмоль/л / Blood cortisol, nmol/l
Больные недоношенные дети со сроком гестации до 28 нед. / Sick premature babies with gestation up to 28 weeks	156 ± 39
Больные недоношенные дети со сроком гестации 29–32 нед. / Sick preterm infants with a gestation period of 29–32 weeks	135 ± 23
Больные недоношенные дети со сроком гестации 33–37 нед. / Sick preterm infants with a gestation period of 33–37 weeks	241 ± 19
Больные доношенные новорожденные / Sick full-term newborns	325 ± 6
Недоношенные здоровые дети со сроком гестации 33–37 нед. / Preterm healthy infants with a gestation period of 33–37 weeks	207 ± 26
Доношенные здоровые дети / Full-term healthy babies	210 ± 41

Концентрация кортизола в сыворотке крови может варьировать в широких пределах и определяется множеством факторов: степенью зрелости новорожденного, физиологическим уменьшением уровня кортизола в раннем неонатальном периоде, дородовым введением кортикостероидов, оценкой по шкале Апгар, наличием респираторного дистресса, гипогликемией, инфекцией, необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких и т. д. [1, 3]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при поступлении в ОРИТ у всех новорожденных с пороками развития отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала показатели референсных значений на 50 % [3].

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Дисфункция надпочечников — частое осложнение критических состояний, среди которых первое место занимает септический шок, при этом наличие надпочечниковой недостаточности ассоциировано с неблагоприятным исходом [31, 48].

Спровоцировать острый адреналовый криз могут стрессовые ситуации, включающие фебрильную лихорадку (>38 °C), интеркуррентные заболевания с рвотой, длительную диарею, инфекционные заболевания, требующие назначения антибиотиков, анестезия и хирургические вмешательства, при этом наиболее частой причиной как относительной, так и абсолютной недостаточности надпочечников являются сепсис и септический шок [20].

При оценке частоты встречаемости дисфункции надпочечников у 30 новорожденных с начальными проявлениями септического шока абсолютная надпочечниковая недостаточность (исходный уровень кортизола в сыворотке крови <15 мкг/дл, повышение уровня кортизола в сыворотке крови менее чем 9 мкг/дл после инъекции АКТГ) была диагностирована у 6 детей, а относительная надпочечниковая недостаточность (исходный уровень кортизола ⩾15 мкг/дл, повышение уровня кортизола в сыворотке крови более чем на 9 мкг/дл после инъекции АКТГ) — у 2 новорожденных. Таким образом, частота дисфункции надпочечников составила 27 %, при этом на стадии декомпенсированного септического шока она достигала 95 %. У 17 (57 %) новорожденных с септическим шоком концентрация кортизола в крови была менее 15 мкг/дл с адекватным повышением (более чем на 9 мкг/дл) после стимуляции АКТГ, что указывало на дисфункцию надпочечников, хотя реакция на АКТГ-тест была адекватной [24].

Ключевым звеном патогенеза острой надпочечниковой недостаточности при сепсисе являются расстройства на уровне гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси. Установлено, что пациенты, имеющие высокий

уровень С-реактивного белка и положительные результаты бактериологического исследования крови, более склонны к дисфункции надпочечников [31]. Важнейшими критериями диагностики надпочечниковой недостаточности служат клинические проявления, изменения уровней гормонов стресса и электролитов в крови [8, 13, 19, 21, 26]. Симптомы, свидетельствующие о высокой вероятности дисфункции надпочечников, — гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, обезвоживание, метаболический ацидоз, гиперпигментация и рефрактерная артериальная гипотензия. У пациента с нормальной функцией почек соотношение Na/K в сыворотке крови ниже 20 убедительно свидетельствует о надпочечниковой недостаточности [16, 33, 54].

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с надпочечниковой недостаточностью подвержены риску развития надпочечникового криза и смерти, если они не получают дополнительного лечения кортикостероидами во время болезни или операции [16, 43, 48]. Препаратом выбора для лечения острой дисфункции надпочечников у новорожденных является гидрокортизон, поскольку он имеет минимальный период полувыведения по сравнению с другими кортикостероидами, что способствует его управляемости и уменьшению вероятности развития побочных эффектов в отличие от кортикостероидов длительного действия (табл. 3). В частности, преднизолон и дексаметазон угнетают рост в 5 и 80 раз соответственно больше по сравнению с гидрокортизоном [39].

Надпочечниковый криз у детей купируется путем незамедлительного введения гидрокортизона (внутривенно или внутримышечно) в дозе 25 мг у детей до 1 года, 50 мг — в возрасте 1–5 лет, и 100 мг — у детей 6 лет и старше [43]. Для устранения минералокортикоидной недостаточности используют флудрокортизон в дозе 0,1 мг (0,5–1 таблетка 2 раза в день). В неонатальном периоде и у пациентов с резистентностью к альдостерону может потребоваться более высокая доза [16, 50, 54]. Средняя терапевтическая доза гидрокортизона для лечения артериальной гипотензии или надпочечниковой недостаточности у младенцев составляет до 3 мг/(кг×сут) или от 30 до 50 мг/(м^2×сут), которая делится на 3–4 введения. При заместительной терапии кортикостероидами обычно требуется гораздо более низкая суточная доза гидрокортизона (≈8–10 мг/(м^2×сут)), если у ребенка отсутствует врожденная гиперплазия коры надпочечников, при которой могут потребоваться более высокие дозы. При остром адреналовом кризе рекомендуется внутривенное болюсное введение гидрокортизона в дозе 100 мг/м^2 с последующей инфузией в суточной дозе 100–200 мг/м^2 в течение 1–2 дней [8]. Заместительная терапия кортизоном должна быть назначена при любом подозрении на синдром Уотерхауса–Фридериксена [17].

Продолжительность заместительной терапии кортикостероидами при острой надпочечниковой недостаточности очень сильно варьирует и зависит от конкретной клинической ситуации, однако короткие курсы (до 5 дней) являются предпочтительными, поскольку позволяют устранить выраженные расстройства гемодинамики и избежать развития ятрогенных осложнений. Ориентировочные схемы отмены гидрокортизона представлены в табл. 4 [39].

Таблица 3. Характеристика эффектов кортикостероидов
Table 3. Corticosteroid effects

Стероид / Steroid	Гидрокортизон / Hydrocortisone	Преднизолон / Prednisolone	Дексаметазон / Dexamethasone
Противовоспалительный эффект, у. е. / Anti-inflammatory effect, c.u.	1	4	30
Минералокорикоидный эффект, у. е. / Mineralocorticoid effect, c.u.	1	0,25	0
Задержка роста, у. е. / Growth-restricting effect, c.u.	1	5	80
Период полувыведения в плазме крови, мин / Plasma half-life, min	80–120	120–300	150–300
Биологическое время полувыведения, ч / Biologic half-life, h	8	16–36	36–54

Таблица 4. Схемы отмены гидрокортизона в зависимости от длительности терапии
Table 4. Hydrocortisone withdrawal regimens by treatment duration

Продолжительность терапии / Duration of steroid use	Схема отмены гидрокортизона / Approach to taper hydrocortisone
Менее 1–2 нед. / <1–2 weeks	Постепенная отмена не требуется / Taper not typically required
2–4 нед. / 2–4 weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м^2 в сутки) каждые 1–2 дня / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m^2 per day) every 1–2 days
5–8 нед. / 5–8 weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м^2 в сутки) каждые 3 дня / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m^2 per day) every 3 days
9 нед. и более / 9+ weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м^2 в сутки) каждые 7 дней / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m^2 per day) every 7 days

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРОИДОВ ПРИ СЕПСИСЕ И ИНФЕКЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В исследовании, оценивающем эффекты кортикостероидов при септическом шоке у детей, было установлено, что их назначение не оказывает значимого влияния на длительность медикаментозной гемодинамической поддержки, продолжительность искусственной вентиляции легких и лечения в стационаре [40]. Частота побочных эффектов была сопоставимой в группе гидрокортизона и плацебо.

По мнению ряда авторов, при катехоламин-резистентном шоке гидрокортизон целесообразно назначать сразу же после забора образца крови для оценки уровня базального кортизола, не дожидаясь результата. Доза гидрокортизона при надпочечниковом кризе составляет 50–100 мг/м^2 [25, 38, 43].

При рефрактерном септическом шоке, который не регрессирует на фоне волемической нагрузки и введения вазопрессоров, внутривенное введение гидрокортизона следует начинать в дозе 50–100 мг/м^2 или, при его отсутствии, любого кортикостероида в эквивалентной дозе [38].

Средняя поддерживающая доза гидрокортизона составляет 6 мг/(м^2×сут) [15 мг/(м^2×сут) у новорожденного], которую следует корректировать исходя из клинической ситуации — мониторинг скорости роста, массы тела и артериального давления [54].

В метаанализе, куда вошли рандомизированные контролируемые исследования эффектов кортикостероидов по сравнению с плацебо или традиционным лечением (антибактериальная терапия, волемическая и вазопрессорная поддержка) у детей и взрослых с сепсисом, установлено, что применение стероидов уменьшает госпитальную и 28-дневную смертность, сокращает продолжительность лечения в ОРИТ и приводит к значительному сокращению длительности стационарного лечения. Риск развития осложнений при приеме кортикостероидов незначительный или вообще отсутствует, однако имеется вероятность развития мышечной слабости, гипернатриемии и гипергликемии [23].

В отечественных клинических рекомендациях по интенсивной терапии шока у новорожденных указано, что при отсутствии эффекта от применения вазоактивных препаратов оправдано назначение гидрокортизона в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 ч (при необходимости доза может быть увеличена до 2–2,5 мг/кг каждые 4 ч). Возможно также использование дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг, который вводится повторно каждые 2–6 ч [8].

Рандомизированные исследования у детей продемонстрировали, что применение дексаметазона до введения или вместе с первым назначением антибактериальных препаратов в суточной дозе 0,6 мг/кг ежедневно в течение 4 дней снижает частоту потери слуха и тяжелых неврологических осложнения у детей с бактериальным менингитом [22].

Эффективность стероидов у детей с бактериальным менингитом зависит от возбудителя инфекции: при выделении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* дексаметазон уменьшает вероятность тяжелой потери слуха и снижает уровень маркеров воспаления в ликворе, в то время как при менингококковом менингите, вызванном *Neisseria meningitide*, он снижает количество летальных исходов, но не уменьшает риска развития глухоты и не оказывает положительного влияния на уровень воспалительных маркеров в ликворе. Несмотря на имеющиеся противоречия в опубликованных данных, Американское общество инфекционных заболеваний рекомендует эмпирическое назначение дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг внутривенно каждые 6 ч в течение двух дней при менингите, вызванном *H. influenzae* и *S. pneumoniae* у младенцев в возрасте 6 нед. и старше [22].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕРОИДОВ В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

На протяжении многих десятилетий кортикостероиды использовали для предотвращения синдрома системного воспалительного ответа, который достаточно часто развивается при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения, однако целесообразность и эффективность их применения по-прежнему не доказана [27, 30, 52].

Было высказано предположение, что высокие дозы кортикостероидов, в частности метилпреднизолона, угнетают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. В одном из исследований было продемонстрировано, что надпочечниковая недостаточность чаще возникала у пациентов, которые получали высокие дозы метилпреднизолона. В то же время среди 119 детей старше 3 мес., которые перенесли кардиохирургическое вмешательство с искусственным кровообращением и получили 30 мг/кг метилперднизолона до подключения аппарата искусственного кровообращения, не было ни одного случая выраженной потребности в инотропных препаратах и значительной гиперлактатемии. Таким образом, введение метилпреднизолона детям с врожденными проками сердца (ВПС) перед операцией с использованием искусственного кровообращения никак не влияет на развитие надпочечниковой недостаточности [27].

Авторами одной из работ было обследовано 40 новорожденных, прооперированных на открытом сердце, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (группа стресс-дозы кортикостероидов) во время операции было введено 2 мг/кг метилпреднизолона и через 6 ч после хирургического вмешательства начата постоянная инфузия гидрокортизона [0,2 мг/(кг×ч)] с постепенным снижением дозы в течение 5 дней. Вторая группа получала плацебо. Уровень интерлейкина 6 (IL-6)

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

в первой группе был значительно ниже в послеоперационном периоде, чем в группе плацебо. Среди пациентов, получающих стресс-дозы кортикостероидов, также имела место более низкая потребность в инотропах, в более короткие сроки проводили ушивание раны грудины и реже отмечалась дельта-деформация желудочков. Авторы сделали вывод, что терапия стресс-дозами кортикостероидов подавляла гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось не больше, чем плацебо [51].

Для определения оптимальной дозы метидпреднизолона были разработаны две экспериментальные популяционные фармакокинетические модели, эффективность которых оценивалась на основании анализа концентрации IL-6 и IL-10 в плазме крови при введении препарата в дозе 10 и 30 мг/кг. В группу контроля вошли дети, которым метилпреднизолон не вводили. Использовали две схемы введения метидпреднизолона: 1) только на этапе подключения аппарата искусственного кровообращения; 2) за 8 ч до начала искусственного кровообращения и на этапе его инициации. Установлено, что однократное введение метилпреднизолона в дозе 10 мг/кг ингибирует синтез IL-6 и стимулирует образование IL-10 по сравнению с плацебо. Эффективность дозы 30 мг/кг или двукратного введения метилпреднизолона не установлена [32].

В то же время, введение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг во время операции (перед разрезом кожи) у новорожденных с ВПС способствует уменьшению частоты неблагоприятных исходов. Критические инциденты (смерть, необходимость применения экстракорпоральной мембранной оксигенации, остановка сердца, повреждение почек, печени или гиперлактатемия) у детей, где применяли метилпреднизолон, были зарегистрированы лишь в 33 % случаев, тогда как в группе плацебо они имели место у 42 % пациентов. Продемонстрировано, что применение метилпреднизолона способствовало уменьшению потребности в вазоактивных препаратах, частоты развития синдрома малого сердечного выброса и вероятности смерти пациента через 30 дней после выписки из стационара [30].

Относительно недавно было проведено исследование, куда вошли младенцы с ВПС с гемодинамикой единственного желудочка и двунаправленным шунтом Гленна, у которых вероятность свободнорадикального стресса после кардиохирургических операций наиболее высока. Авторы предположили, что введение высоких доз метилпреднизолона (30 мг/кг) будет способствовать как ингибированию воспаления, так и окислительного стресса. К сожалению, полностью их гипотеза не подтвердилась, поскольку лишь у небольшого числа пациентов стероиды приводили к уменьшению воспаления, в то время как степень выраженности оксидативного стресса оставалась без изменений [34].

В то же время результаты метаанализа, проведенного Y. Li и соавт. [37], свидетельствуют, что периоперационное введение кортикостероидов способствовало уменьшению частоты развития дисфункции миокарда, синдрома малого сердечного выброса, острого повреждения почек и смертности после кардиохирургических вмешательств, улучшало функцию сердца и приводило к уменьшало продолжительность лечения в ОРИТ [37].

Аналогичные результаты были получены и Е.А. Гусаковой и И.В. Городецкой [5], которые установили, что введение глюкокортикоидов в физиологических дозах обладает протекторным эффектом, регулируя уровень АКТГ, эндогенного кортизола и инсулина в крови, ингибируя процессы перекисного окисления липидов и подавляя гиперкоагуляцию. Кроме этого, кортикостероиды улучшают неврологический статус и функцию сердечно-сосудистой системы за счет влияния на концентрацию тормозных нейромедиаторов: γ-аминомасляной кислоты, дофамина, серотонина, глицина и эндогенных опиоидных пептидов [5].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

На сегодня нет убедительных доказательств относительно оптимальной дозы и времени начала профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, хотя имеются данные, что более высокие дозы кортикостероидов позволяют снизить смертность и частоту нарушений развития нервной системы у недоношенных новорожденных [45].

При оценке клинических исходов у детей с синдромом аспирации мекония, которым проводили ингаляции с будесонидом или вводили метилпреднизолон внутривенно, установлено, что данные препараты сокращали продолжительность респираторного дистресса, уменьшали потребность в кислороде и сроки госпитализации, однако они не оказывали никакого влияния на показатели смертности у данной категории пациентов [42, 46, 47]. Аналогичное мнение высказали и другие авторы, которые полагают, что очевидных доказательств влияния стероидов на уровень смертности у младенцев с синдромом аспирации мекония в настоящее время нет [53].

В метаанализе 56 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности применения кортикостероидов при микоплазменной пневмонии у детей, рефрактерной к лечению макролидами, установлено, что при назначении глюкокортикоидов может значительно снизиться уровень С-реактивного белка в крови, сократиться продолжительность лихорадки и лечения в стационаре [35].

В клинической практике для отлучения пациента с бронхолегочной дисплазией от инвазивной искусственной вентиляцией легких широко используют схему назначения дексаметазона, представленную в табл. 5 [11].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15271-83

Таблица 5. Схема применения дексаметазона у новорожденных с бронхолегочной дисплазией с целью отлучения от инвазивной респираторной поддержки

Table 5. Scheme of application of dexamethasone in children with bronchopulmonary dysplasia to wean from invasive respiratory support

День терапии / Day of therapy	Доза дексаметазона, мг/(кг×сут) / Dexamethasone dose, mg/(kg×day)
1–3-й день / 1–3 day	0,15
4–6-й день / 4–6 day	0,1
7–8-й день / 7–8 day	0,05
9–10–1 день / 9–10 day	0,02

Таблица 6. Применение гидрокортизона для внутривенного введения при стрессовых состояниях

Table 6. Intravenous hydrocortisone for stress situation

Степень тяжести / Severity	Провоцирующие факторы / Provoking factors	Доза гидрокортизона / Dose hydrocortisone
Легкая / Mild	Вакцинация, острые респираторные инфекции без лихорадки или с повышением температуры тела до субфебрильных цифр / Vaccination, acute respiratory infections without fever or with fever to sub-febrile digits	10–20 мг/(м^2×сут) / mg/(m^2×day)
Средней тяжести / Moderate	Инфекции с лихорадкой более 38,5 °C, рвота, диарея, небольшие хирургические операции, ожоги / Infections with fever over 38,5 °C, vomiting, diarrhea, minor surgery, burns	Увеличение дозы в 3–4 раза или 50–100 мг/(м^2×сут) / 3–4-fold increase in dose or 50–100 mg/(m^2×day)
Тяжелая / Severe	Сепсис, большие хирургические операции / Sepsis, major surgery	100 мг/(м^2×сут) / mg/(m^2×day)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТРЕССОВЫХ СОСТОЯНИЯХ

На фоне стресса вероятность развития адреналовых кризов у пациентов с имеющейся надпочечниковой недостаточностью, особенно у детей младше года, значительно возрастает, что требует увеличения дозы экзогенных кортикостероидов [16]. Вероятность развития кризов острой надпочечниковой недостаточности наиболее высока в хирургии врожденных пороков сердца, при недоношенности и наличии генетических аномалий [28, 52].

На данный момент четкие показания к применению кортикостероидов у новорожденных в стрессовых ситуациях отсутствуют. Чаще всего их используют при обширных хирургических вмешательствах, длительном эпизоде искусственного кровообращения, глубокой гипотермии с остановкой кровообращения, при коррекции синдрома гипоплазии левых отделов сердца по Норвуду или повторных кардиохирургических вмешательствах. В табл. 6 представлены рекомендуемые дозы гидрокортизона для внутривенного введения при различных стрессовых состояниях [43, 54].

ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИОСТЕРОИДОВ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В настоящее время имеется единственное двуцентровое рандомизированное исследование у взрослых, оценивающее эффективность применения кортикостероидов при остановке сердца. С целью коррекции гемодинамических нарушений в постреанимационном периоде гидрокортизон назначали ежедневно в дозе 240 мг в течение 7 дней с последующим постепенным снижением дозы. В качестве критериев эффективности терапии оценивали уровень артериального давления и сатурацию кислородом центральной венозной крови в течение 72 ч после поступления в ОРИТ. Установлено, что применение кортикостероидов как адъювантной терапии не оказывает положительного влияния на степень выраженности недостаточности кровообращения, системного воспаления и выживаемость при остановке сердца в стационаре [41]. В педиатрической практике аналогичные исследования отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения кортикостероидов при критических состояниях неонатального периода очень противоречивы и требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Абсолютным показанием для назначения кортикостероидов у новорожденных является наличие острой надпочечниковой недостаточности, врожденной гиперплазии коры надпочечников и катехоламин-резистентного септического шока. Вопрос о необходимости их применения в неонатальной кардиохирургии и при различных заболеваниях легких (синдром аспирации мекония, бронхолегочная дисплазия) остается открытым, хотя имеется достаточно данных, свидетельствующих об их положительном

терапевтическом эффекте, однако рандомизированные мультицентровые исследования отсутствуют, что ограничивает использование кортикостероидов в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенов А.Н., Логутова Л.С., Бочарова И.И., и др. Перинатальный стресс: этиопатогенетические факторы развития у новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 3. С. 21–29. EDN: NNCGGG doi: 10.17116/rosakush20222203121

2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 5–16. EDN: ZQIDNR doi: 10.17816/PED1045-16

3. Александрович Ю.С., Фомин С.А., Пшениснов К.В. Особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 4. С. 106–112. EDN: KAFSHX doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112

4. Амлаев К.Р. Современные представления о стрессе // Врач. 2020. Т. 31, № 8. С. 18–24. EDN: JYINMP doi: 10.29296/25877305-2020-08-03

5. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Значение глюкокортикоидов в организации стресс-реакции организма // Вестник ВГМУ. 2020. Т. 19, № 1. С. 24–35. EDN: NFBUSZ doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24

6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.

7. Иванов Д.О., Ревнова М.О. Особенности формирования метаболических нарушений в перинатальный период, детском и подростковом возрасте // Университетский терапевтический вестник. 2021. Т. 3, № 3. С. 5–15.

8. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2016. 463 с.

9. Колесник Е.А. Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2020. Т. 4, № 12. С. 5–14. EDN: MSNNTL doi: 10.24411/2409-4102-2020-10401

10. Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 15–23. EDN: EQNAFG doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23

11. Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / пер. с нем. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 768 с.

12. Морякина С.В., Анзоров В.А. Динамика изменений числа тромбоцитов, тромбоцитарных индексов и СОЭ у студентов до и после сдачи экзамена // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2019. № 6–2. С. 11–14. EDN: LBSKVX

13. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения // Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 2. С. 51–59. EDN: FBCGTH doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59

14. Пыков М.И., Ефимов М.С., Макушева В.Г. Ультразвуковая характеристика надпочечников у новорожденных детей // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 30. С. 8–15. EDN: SHNMIB

15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Москва: Медгиз, 1960. 254 с.

16. Солнцева А.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2018. 24 с.

17. Филиппова Ю.А., Образцов И.В., Бабаджанова Г.Ю. Диагностические аспекты синдрома Уотерхауса–Фридериксена // StudNet. 2021. Т. 4, № 5. ID 62. EDN: CLZDAX

18. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник для вузов. Санкт-Петербург: Питер, 2019. 896 с.

19. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2-х т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

20. Abrigo E., Munarin J., Bondone C., et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development // Ital J Pediatr. 2023. Vol. 49, N 1. ID 63. doi: 10.1186/s13052-023-01475-y

21. Ach T., Yosra H., Jihen M., et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis // Endocr J. 2018. Vol. 65, N 9. P. 935–942. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0147

22. Alamarat Z., Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children // Infect Drug Resist. 2020. Vol. 13. P. 4077–4089. doi: 10.2147/IDR.S240162

23. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults // Cochrane Database Syst Rev. 2019. Vol. 12, N 12. ID CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243

24. Bhat V., Saini S.S., Sachdeva N., et al. Adrenocortical dysfunctions in neonatal septic shock // Indian J Pediatr. 2022. Vol. 89, N 7. P. 714–716. doi: 10.1007/s12098-021-03955-7

25. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2016. Vol. 101, N 2. P. 364–389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
26. Ceccato F., Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment // Clin Chem Lab Med. 2019. Vol. 57, N 8. P. 1125–1135. doi: 10.1515/cclm-2018-0824
27. Crawford J.H., Hull M.S., Borasino S., et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Paediatr Anaesth. 2017. Vol. 27, N 1. P. 77–84. doi: 10.1111/pan.13013
28. Fudulu D.P., Schadenberg A., Gibbison B., et al. Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: a national survey of practice // World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018. Vol. 9, N 3. P. 289–293. doi: 10.1177/2150135118762392
29. Gibbison B., Villalobos Lizardi J.C., Avilés Martínez K.I., et al. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 10, N 10. ID CD013101. doi: 10.1002/14651858.CD013101.pub2
30. Graham E.M., Martin R.H., Buckley J.R., et al. Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: randomized controlled trial // J Am Coll Cardiol. 2019. Vol. 74, N 5. P. 659–668. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.060
31. Hashemi-Madani N., Miri M., Emami Z., et al. Adrenal insufficiency in septic patients admitted to intensive care unit: prevalence and associated factors // Med J Islam Repub Iran. 2021. Vol. 35, N 1. P. 1149–1152. doi: 10.47176/mjiri.35.154
32. Hornik C.P., Gonzalez D., Dumond J., et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass // CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019. Vol. 8, N 12. P. 913–922. doi: 10.1002/psp4.12470
33. Hyman S.J., Novoa Y., Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn // Pediatr Clin North Am. 2011. Vol. 58, N 5. P. 1083–1098. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003
34. Keski-Nisula J., Arvola O., Jahnukainen T., et al. Reduction of inflammation by high-dose methylprednisolone does not attenuate oxidative stress in children undergoing bidirectional glenn procedure with or without aortic arch or pulmonary arterial repair // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020. Vol. 34, N 6. P. 1542–1547. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.015
35. Kim H.S., Sol I.S., Li D., et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials // BMC Pulm Med. 2019. Vol. 19, N 1. ID 251. doi: 10.1186/s12890-019-0990-8
36. Langgartner D., Lowry C.A., Reber S.O. Old friends, immunoregulation, and stress resilience // Pflugers Arch Eur J Physiol. 2019. Vol. 471, N 2. P. 237–269. doi: 10.1007/s00424-018-2228-7
37. Li Y., Luo Q., Wu X., et al. Perioperative corticosteroid therapy in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. ID 350. doi: 10.3389/fped.2020.00350
38. Loflin R., Winters M.E. Fluid resuscitation in severe sepsis // Emerg Med Clin North Am. 2017. Vol. 35, N 1. P. 59–74. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.001
39. McNerney K.P., Arbeláez A.M. Steroid use in the NICU: Treatment and tapering // Neoreviews. 2023. Vol. 24, N 4. P. e207–e216. doi: 10.1542/neo.24-4-e207
40. Menon K., McNally D., O'Hearn K., et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study // Pediatr Crit Care Med. 2017. Vol. 18, N 6. P. 505–512. doi: 10.1097/PCC.0000000000001121
41. Mentzelopoulos S.D., Pappa E., Malachias S., et al. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial // Resusc Plus. 2022. Vol. 10. ID 100252. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100252
42. Monfredini C., Cavallin F., Villani P.E., et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review // Children (Basel). 2021. Vol. 8, N 3. ID 230. doi: 10.3390/children8030230
43. Mushtaq T., Ali S.R., Boulos N., et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for paediatric endocrinology and diabetes consensus guidance // Arch Dis Child. 2023. Vol. 108, N 11. P. 871–878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156
44. Butto N. Four phases of life and four stages of stress: a new stress theory and health concept // Int J Psychiatr Res. 2019. Vol. 2, N 6. P. 1–7. doi: 10.33425/2641-4317.1035
45. Onland W., van de Loo M., Offringa M., van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Cochrane Database Syst Rev. 2023. Vol. 3, N 3. ID CD010941. doi: 10.1002/14651858.CD010941.pub3
46. Patil M.M., Lakhkar B.B., Patil S.V. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience // Sri Lanka J Child Health. 2018. Vol. 47, N 1. P. 21–26. doi: 10.4038/sljch.v47i1.8425
47. Phattraprayoon N., Ungtrakul T., Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE Assessment // Medicina (Kaunas). 2021. Vol. 57, N 11. ID 1281. doi: 10.3390/medicina57111281
48. Reyes-Monge R.A., Méndez-Martínez L.M., González-Sotelo S., et al. Corticosteroids in the intensive care unit: evidence-based recommendations // ICU management and practice. 2024. Vol. 24, N 1. P. 48–52.
49. Russell G., Lightman S. The human stress response // Nat Rev Endocrinol. 2019. Vol. 15, N 9. P. 525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0
50. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2018. Vol. 103, N 11. P. 4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865
51. Suominen P.K., Keski-Nisula J., Ojala T., et al. Stress-dose corticosteroid versus placebo in neonatal cardiac operations: a randomized controlled trial // Ann Thorac Surg. 2017. Vol. 104, N 4. P. 1378–1385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.111
52. van Saet A., Zeilmaker-Roest G.A., Stolker R.J., et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? // Front Cardiovasc Med. 2021. Vol. 8. ID 730157. doi: 10.3389/fcvm.2021.730157
53. Yeung T., Jasani B., Shah P.S. Steroids for the management of neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis // Indian Pediatr. 2021. Vol. 58, N 4. P. 370–376. doi: 10.1007/s13312-021-2199-1
54. Yiğit Ş., Türkmen M., Tuncer O., et al. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report // Turk Pediatri Ars. 2018. Vol. 53, N S1. P. S239–S243. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822

REFERENCES

1. Aksenov AN, Logutova LS, Bocharova II, et al. Perinatal stress: etiopathogenetic developmental factors in newborns. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2022;22(3):21–29. EDN: NNCGGG doi: 10.17116/rosakush20222203121

2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of neonate at delivery room. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):5–16. EDN: ZQIDNR doi: 10.17816/PED1045-16

3. Aleksandrovich YuS, Fomin SA, Pshenisnov KV. Features of the hormonal status at newborns in critical condition. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):106–112. EDN: KAFSHX doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112

4. Amlaev KR. Current ideas about stress. *The Doctor*. 2020;31(8): 18–24. EDN: JYINMP doi: 10.29296/25877305-2020-08-03

5. Gusakova EA, Gorodetskaya IV. The importace of glucocorticoids in organizing the body's stress reaction. *Vitebsk medical journal*. 2020;19(1):24–35. EDN: NFBUSZ doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24

6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of perinatology*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.)

7. Ivanov DO, Revnova MO. Features of the formation of metabolic disorders in the perinatal period, childhood and adolescence. *University Therapeutic Journal*. 2022;3(3):5–15.

8. Ivanov DO, editor. *Clinical recommendations (protocols) on neonatology*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2016. 463 p. (In Russ.)

9. Kolesnik EA. Stress-reaction as a protective immune mechanism aimed at restoringthe organism's homeostasis. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Health Care*. 2020;(4):5–14. EDN: MSNNTL doi: 10.24411/2409-4102-2020-10401

10. Kubyshkina AV, Logvinona II. Features of hormonal status in late preterm infants in early neonatal period. *Neonatology: news, views, education*. 2021;9(2):15–23. EDN: EQNAFG doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23

11. Meyer RF, Obladen M. *Neonatal intensive care. Evidence and experience*. Transl. from Germ. Moscow: MEDpress-Inform; 2021. 768 p. (In Russ.)

12. Moryakina SV, Anzorov VA. Dynamics of changes of number of platelets, trombotsitarny indexes and SOE at students before passing an examination. *Modern Science: actual problems of theory and practice, a series Natural and Technical Sciences*. 2019;(6–2):11–14. EDN: LBSKVX

13. Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA. Secondary adrenal insufficiency: New aspects of diagnosis and therapy. *Doctor.Ru*. 2021;20(2): 51–59. EDN: FBCGTH doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59

14. Pykov MI, Efimov MS, Makusheva VG. Ultrasound characterization of adrenal glands in newborn children. *Effective pharmacotherapy*. 2011;(30):8–15. (In Russ.) EDN: SHNMIB

15. Selje G. *Essays on adaptation syndrome*. Moscow: Medgiz; 1960. 254 p. (In Russ.)

16. Solntseva AV. *Congenital dysfunction of the adrenal cortex in children: educational and methodical manual*. Minsk: BGMU; 2018. 24 p. (In Russ.)

17. Filippova YuA, Obraztsov IV, Babadzhanova GYu. Diagnostic aspects of Waterhouse-Friderichsen syndrome. *StudNet*. 2021;4(5):62. EDN: CLZDAX

18. Shabalov NP. *Children's diseases. Textbook for universities*. Saint Petersburg: Piter; 2019. 896 p. (In Russ.)

19. Shabalov NP. *Neonatology. Textbook in 2 vol*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.

20. Abrigo E, Munarin J, Bondone C, et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):63. doi: 10.1186/s13052-023-01475-y

21. Ach T, Yosra H, Jihen M, et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocr J*. 2018;65(9):935–942. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0147

22. Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4077–4089. doi: 10.2147/IDR.S240162

23. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243

24. Bhat V, Saini SS, Sachdeva N, et al. Adrenocortical dysfunctions in neonatal septic shock. *Indian J Pediatr*. 2022;89(7):714–716. doi: 10.1007/s12098-021-03955-7

25. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–389. doi: 10.1210/jc.2015-1710

26. Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(8):1125–1135. doi: 10.1515/cclm-2018-0824

27. Crawford JH, Hull MS, Borasino S, et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(1):77–84. doi: 10.1111/pan.13013

28. Fudulu DP, Schadenberg A, Gibbison B, et al. Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: a national survey of practice. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(3):289–293. doi: 10.1177/2150135118762392

29. Gibbison B, Villalobos Lizardi JC, Avilés Martínez KI, et al. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10): CD013101. doi: 10.1002/14651858.CD013101.pub2

30. Graham EM, Martin RH, Buckley JR, et al. Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):659–668. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.060

31. Hashemi-Madani N, Miri M, Emami Z, et al. Adrenal insufficiency in septic patients admitted to intensive care unit: prevalence and associated factors. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35(1):1149–1152. doi: 10.47176/mjiri.35.154

32. Hornik CP, Gonzalez D, Dumond J, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(12):913–922. doi: 10.1002/psp4.12470

33. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1083–1098. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003

34. Keski-Nisula J, Arvola O, Jahnukainen T, et al. Reduction of inflammation by high-dose methylprednisolone does not attenuate oxidative stress in children undergoing bidirectional glenn procedure with or without aortic arch or pulmonary arterial repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1542–1547. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.015

35. Kim HS, Sol IS, Li D, et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in chil-

dren: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):251. doi: 10.1186/s12890-019-0990-8
36. Langgartner D, Lowry CA, Reber SO. Old friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2019;471(2):237–269. doi: 10.1007/s00424-018-2228-7
37. Li Y, Luo Q, Wu X, et al. Perioperative corticosteroid therapy in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:350. doi: 10.3389/fped.2020.00350
38. Loflin R, Winters ME. Fluid resuscitation in severe sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):59–74. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.001
39. McNerney KP, Arbeláez AM. Steroid use in the NICU: Treatment and tapering. *Neoreviews*. 2023;24(4):e207–e216. doi: 10.1542/neo.24-4-e207
40. Menon K, McNally D, O'Hearn K, et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(6):505–512. doi: 10.1097/PCC.0000000000001121
41. Mentzelopoulos SD, Pappa E, Malachias S, et al. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial. *Resusc Plus*. 2022;10:100252. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100252
42. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review. *Children (Basel)*. 2021;8(3):230. doi: 10.3390/children8030230
43. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for paediatric endocrinology and diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child*. 2023;108(11):871–878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156
44. Butto N. Four phases of life and four stages of stress: a new stress theory and health concept. *Int J Psychiatr Res*. 2019;2(6):1–7. doi: 10.33425/2641-4317.1035
45. Onland W, van de Loo M, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD010941. doi: 10.1002/14651858.CD010941.pub3
46. Patil MM, Lakhkar BB, Patil SV. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience. *Sri Lanka J Child Health*. 2018;47(1):21–26. doi: 10.4038/sljch.v47i1.8425
47. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE Assessment. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11):1281. doi: 10.3390/medicina57111281
48. Reyes-Monge RA, Méndez-Martínez LM, González-Sotelo S, et al. Corticosteroids in the intensive care unit: evidence-based recommendations. *ICU management and practice*. 2024;24(1):48–52.
49. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0
50. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865
51. Suominen PK, Keski-Nisula J, Ojala T, et al. Stress-dose corticosteroid versus placebo in neonatal cardiac operations: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(4):1378–1385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.111
52. van Saet A, Zeilmaker-Roest GA, Stolker RJ, et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:730157. doi: 10.3389/fcvm.2021.730157
53. Yeung T, Jasani B, Shah PS. Steroids for the management of neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2021;58(4):370–376. doi: 10.1007/s13312-021-2199-1
54. Yiğit Ş, Türkmen M, Tuncer O, et al. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(S1):S239–S243. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822

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;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630;
e-mail: jalex1963@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626;
e-mail: doivanov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Yurii S. Aleksandrovich,** 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; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

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, 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: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

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

Екатерина Вячеславовна Стерлягова, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-6635-4313;
e-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Сергей Александрович Фомин, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0001-7174-3512; eLibrary SPIN: 2225-1630;
e-mail: doctor-fomin@mail.ru

AUTHORS' INFO

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

Ekaterina V. Sterlyagova, Resident Doctor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0006-6635-4313; e-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Sergey A. Fomin, postgraduate Student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0001-7174-3512; eLibrary SPIN: 2225-1630;
e-mail: doctor-fomin@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

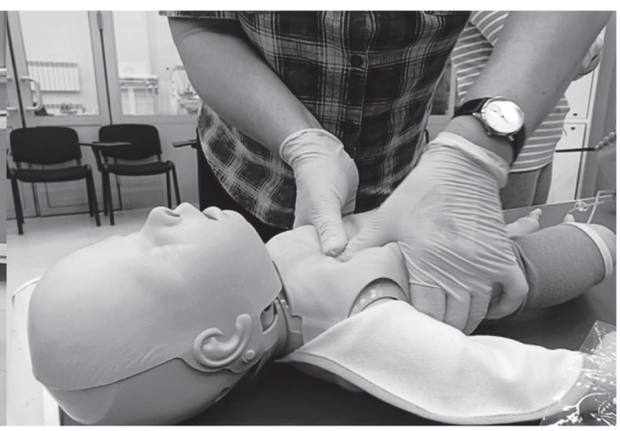
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

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/PED15285-91

Клинический случай перегрузки печени железом у ребенка с каверномой ворот печени и внепеченочной формой портальной гипертензии

Н.А. Белых [1], П.О. Котова [1], И.В. Пизнюр [1], В.В. Гаврилова [2]

[1] Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия;
[2] Городская детская поликлиника № 3, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Синдром перегрузки железом — это патологическое состояние, возникающее в результате врожденного нарушения его регуляции, а также вследствие повторных гемотрансфузий, гемолитических анемий или избыточного приема препаратов железа. Точные данные о распространенности вторичной перегрузки печени железом в литературе отсутствуют. Золотым стандартом оценки перегрузки железом остается биопсия печени, однако неинвазивные методы, в частности магнитно-резонансная релаксометрия, также позволяют дать точную количественную оценку. При вторичной перегрузке железом хелаторная терапия является единственным терапевтическим вариантом для предотвращения чрезмерного накопления железа в тканях, что позволяет снизить осложнения и улучшить выживаемость пациентов. Представленный клинический случай у ребенка 5 лет интересен сочетанием факторов, способствующих формированию перегрузки печени железом, а также быстрым развитием гиперферритинемии. В статье рассмотрен клинический случай мальчика с затяжной неонатальной желтухой в анамнезе. В 6 мес. у ребенка впервые выявлена железодефицитная анемия II степени, при выполнении ультразвукового исследования брюшной полости выявлена спленомегалия и кавернома ворот печени, в связи с чем он был направлен на консультацию к хирургу. В 1,5 года мальчику провели оперативное лечение — формирование сплено-ренального анастомоза в связи с опасностью кровотечения из расширенных вен пищевода. Однако в послеоперационном периоде отмечалась несостоятельность анастомоза, в связи с чем был выполнен Н-образный мезентерико-кавальный анастомоз. В 2 года при плановом обследовании выявлено повышение ферритина до 1149,2 нг/мл. При проведении молекулярно-генетического исследования наследственный гемохроматоз был исключен. После начала хелаторной терапии отмечалось снижение уровня ферритина в динамике, и при его нормализации в октябре 2023 г. терапия была отменена. В настоящее время мальчик находится под наблюдением у гематолога, детского хирурга и педиатра. Клинический случай демонстрирует особенности течения перегрузки печени железом у ребенка с каверномой ворот печени и внепеченочной формой портальной гипертензии, потребовавшие персонифицированного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: перегрузка печени; железо; портальная гипертензия; дети.

Как цитировать

Белых Н.А., Котова П.О., Пизнюр И.В., Гаврилова В.В. Клинический случай перегрузки печени железом у ребенка с каверномой ворот печени и внепеченочной формой портальной гипертензии // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 85–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15285-91

Рукопись получена: 16.02.2024 **Рукопись одобрена:** 18.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15285-91

A clinical case of liver iron overload in a child with liver cavernoma and extrahepatic portal hypertension

Natalia A. Belykh [1], Polina O. Kotova [1], Inna V. Piznyur [1], Valeria V. Gavrilova [2]

[1] Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;
[2] City Children's Polyclinic No. 3, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Iron overload syndrome is a pathological condition that occurs as a result of congenital disorders of its regulation, as well as due to repeated hemotransfusions, hemolytic anemia or excessive intake of iron preparations. Accurate data on the prevalence of secondary liver iron overload are not available in the literature. Liver biopsy remains the gold standard for assessing iron overload, however, non-invasive methods, in particular magnetic resonance relaxometry, also allow for an accurate quantitative assessment of the body's iron overload. In secondary iron overload, chelation therapy is the only therapeutic option to prevent excessive accumulation of iron in tissues, which reduces complications and improves patient survival. The presented clinical case in a 5-year-old child is interesting for a combination of factors contributing to the formation of liver iron overload, as well as the rapid development of hyperferritinemia. The boy has a history of prolonged neonatal jaundice. At 6 months old, the child was first diagnosed with grade 2 iron deficiency anemia, splenomegaly and liver cavernoma were detected during abdominal ultrasound, and therefore the child was referred for consultation to a surgeon. At the age of 1.5 years old, the boy underwent surgical treatment — the formation of splenic-renal anastomosis due to the danger of bleeding from dilated veins of the esophagus. However, in the postoperative period, the failure of the anastomosis was noted, and therefore an H-shaped mesenteric-caval anastomosis was performed. At 2 years old of age, a planned examination revealed an increase in ferritin to 1149.2 ng/ml. During the molecular genetic study, hereditary hemochromatosis was excluded. After the start of chelation therapy, there was a decrease in ferritin levels in dynamics and with its normalization in October 2023, therapy was canceled. The boy is currently under the supervision of a hematologist, a pediatric surgeon and a pediatrician. The clinical case demonstrates the peculiarities of the course of liver iron overload in a child with liver cavernoma and extrahepatic portal hypertension, which required a personalized approach to diagnosis and treatment.

Keywords: liver overload; iron; portal hypertension; children.

To cite this article

Belykh NA, Kotova PO, Piznyur IV, Gavrilova VV. A clinical case of liver iron overload in a child with liver cavernoma and extrahepatic portal hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):85–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15285-91

Received: 16.02.2024 **Accepted:** 18.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства, связанные с перегрузкой железом, представляют собой различные состояния, которые приводят к увеличению общих запасов железа в организме и, как следствие, к повреждению органов-мишеней. Одним из наиболее чувствительных к перегрузке железом органов является печень [3, 7]. Первичная перегрузка печени железом возникает из-за наследственного гемохроматоза, связанного с аутосомно-рецессивной мутацией в гене *HFE*, кодирующем белок-регулятор гомеостаза железа человека. Существует две мутации в гене, ответственные за развитие заболевания: C282Y (80 %) и H63D (20 %) [2, 11]. Наследственный гемохроматоз встречается в популяции с частотой 1 : 250 [2]. Вторичная перегрузка печени железом связана с частыми переливаниями крови, избыточным экзогенным потреблением железа, некоторыми гематологическими заболеваниями, такими как серповидноклеточная анемия, талассемия, анемия Даймонда–Блекфена, хроническими заболеваниями печени [7]. В настоящее время данные о распространенности вторичной перегрузки печени железом в популяции отсутствуют. Сочетание носительства мутации в гене *HFE* со вторичной перегрузкой железом может предрасполагать к более серьезному заболеванию [5].

В то время как физиологическое количество железа необходимо для нормального функционирования организма, избыток железа токсичен, поскольку он может ускорить реакцию Фентона, которая генерирует вредные активные формы кислорода, тем самым повреждая клетки и ткани и формируя фиброз [8]. Поддержание гомеостаза железа имеет решающее значение, потому что не существует физиологического пути для выведения его избытка из организма. В нормальных условиях системная регуляция железа опосредована через гормон гепсидин, секретируемый печенью. Гепсидин связывается с ферропортином (трансмембранным белком-экспортером железа) на макрофагах и гепатоцитах, накапливающих железо, расщепляет ферропортин и тем самым препятствует поступлению железа в кровоток [9].

У большинства пациентов с синдромом перегрузки железом на момент постановки диагноза болезнь протекает бессимптомно [9]. Усталость и слабость могут быть проявлениями перегрузки железом, однако данные симптомы неспецифичны. Артрит, связанный с гиперферритинемией, обычно локализуется в мелких суставах, с классическим проявлением «железного кулака» во втором и третьем пястных суставах [2, 6]. Популяционные данные из Национальной стационарной выборки (National Inpatient Sample, NIS) свидетельствуют, что перегрузка железом может привести к нарушению функционирования суставов, что повлечет за собой необходимость замены крупных суставов, особенно тазобедренного [5]. Цирроз печени может возникнуть при длительной перегрузке печени железом и, как правило, прогрессирует быстрее при сопутствующих заболеваниях печени. Кроме того, у пациентов с циррозом печени на фоне перегрузки железом риск развития гепатоцеллюлярной карциномы повышается в 20 раз [8]. Из-за плотного отложения железа в миокарде формируется рестриктивная сердечная недостаточность, имеющая широкий спектр проявлений от бессимптомных аномалий проводимости на ЭКГ до ярко выраженной сердечной недостаточности [2].

При первичном осмотре пациентов с подозрением на синдром перегрузки железом необходим тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, а также анализ крови с определением концентрации ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки, коэффициента насыщения трансферрина железом, уровня сывороточного железа, а также печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, АЛТ, и аспартатаминотрансферазы, АСТ) [4, 6]. При изолированном повышении ферритина у пациента необходимо исключить хронические заболевания печени, наследственные гемолитические анемии, вялотекущую инфекцию или злокачественное новообразование. При обнаружении перегрузки железом предположительно генетической этиологии пациентам необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на предмет мутации в гене *HFE* [2, 6]. В некоторых случаях перегрузку железом можно оценить с помощью визуализирующих методов. Дать точную количественную оценку содержанию железа в печени и миокарде позволяет высокоспецифичный метод — магнитно-резонансная релаксометрия (МРТ-релаксометрия) с помощью T2*-карт, — который был предложен впервые врачом-вирусологом L.J. Anderson в начале 2000-х годов [5]. Биопсия печени нужна только в тех случаях, когда диагноз вызывает сомнения и требуется количественная оценка фиброза [2].

Высокий риск развития синдрома вторичной перегрузки печени железом отмечается у пациентов с хроническим заболеванием печени. У данной категории больных перегрузка железом может приводить к необратимым последствиям [1]. Всем пациентам с повышенным уровнем железа, но отрицательным результатом генетического теста *HFE* на мутации C282Y или H63D, показано обследование на хронические заболевания печени, а также гематологические расстройства, такие как талассемия или серповидноклеточная анемия.

По данным литературы, прогноз заболевания неоднозначный и зависит от своевременности постановки диагноза. Ранняя диагностика синдрома перегрузки печени железом имеет решающее значение для профилактических, прогностических и терапевтических целей.

Обсуждаются вопросы лечения перегрузки железом методом флеботомии. Установлено, что у пациентов с наследственным гемохроматозом флеботомия в объеме 250–500 мл раз в две недели под контролем уровня гемоглобина и гематокрита является эффективным способом поддержания уровня ферритина в целевом диапазоне [10, 11].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15285-91

Пациентам с концентрацией ферритина >1000 мкг/л, как правило, требуется несколько месяцев индукционной флеботомии для достижения истощения запасов железа. Поддерживающая флеботомия может нуждаться в длительном продолжении, иногда пожизненно [10].

Хелаторная терапия редко требуется при наследственном гемохроматозе, однако является основным методом лечения при вторичной перегрузке печени железом. Группа хелаторов железа включает в себя дефероксамин и деферазирокс, которые доступны в виде пероральных или внутривенных препаратов, их прием требует мониторинга функции почек [7]. Пациентам с перегрузкой печени железом рекомендуется избегать приема препаратов железа и аскорбиновой кислоты, которая стимулирует всасывание железа [1, 5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент, мальчик, 5 лет. Из анамнеза известно, ребенок от 2-й беременности (1-я беременность — здоровый ребенок), протекавшей на фоне угрозы прерывания в I триместре, ОРВИ во II и III триместрах. Роды 2-е, путем кесарева сечения на сроке 36 нед. Масса тела при рождении — 3000 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 2/6 баллов. После рождения мальчик находился в отделении реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: «Врожденная пневмония, тяжелое течение, дыхательная недостаточность II степени». Ребенку проводилась катетеризация пупочной вены. Мальчик выписан из роддома в возрасте 17 дней.

В дальнейшем ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Профилактические прививки проводились согласно национальному календарю. Аллергологический анамнез не отягощен.

В возрасте 1,5 мес. мальчик был госпитализирован в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой» (Рязань) с диагнозом «неонатальная желтуха».

Общий анализ крови (03.03.2019): эритроциты — $4{,}24\times10^{12}$/л, гемоглобин — 120 г/л, гематокрит — 35,8 %, тромбоциты — 274×10^{9}/л, лейкоциты — $10{,}7\times10^{9}$/л, сегментоядерные — 20 %, лимфоциты — 72 %, моноциты — 8 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови (10.05.2019): общий билирубин — 264,4 мкм/л, АЛТ — 52 Ед/л, АСТ — 28 Ед/л.

Пациенту в стационаре проводилась фототерапия, проявления желтухи исчезли к 3 мес.

С октября 2019 г. появились жалобы на вздрагивания, напряжение в конечностях, в связи с чем ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко» (Рязань) с диагнозом «перинатальная энцефалопатия смешанного генеза, задержка темпов моторного развития». Во время госпитализации у ребенка впервые была выявлена анемия (гемоглобин — 80 г/л, эритроциты — $5{,}2\times10^{12}$/л), он был направлен на консультацию в Научный клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии (НКЦ ГОИ, Рязань).

При объективном осмотре — живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется, селезенка +3 см от края реберной дуги.

Общий анализ крови (26.11.2019): эритроциты — $5{,}33\times10^{12}$/л, гемоглобин — 68 г/л, MCV (средний объем эритроцита) — 51,0, ретикулоциты — 23,7 %, тромбоциты — 273×10^{9}/л, лейкоциты — $9{,}15\times10^{9}$/л, эозинофилы — 5 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 16 %, лимфоциты — 71 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови (26.11.2019): С-реактивный белок (СРБ) — отрицательный, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 527,3 Ед/л, общий билирубин — 58,1 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина железом — 5 %, ферритин — <5,0 нг/мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (29.11.2019): поджелудочная железа — структура однородная, эхогенность обычная, головка 8,5 мм, тело 7 мм. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, структура однородная, эхогенность обычная, косой вертикальный размер — 70 мм, правая доля — 70 мм, левая доля — 31 мм, кранио-каудальный размер — 39 мм. Желчный пузырь размерами 37×14 мм, селезенка — 95×45 мм, структура однородная, эхогенность обычная, контур ровный. Слабо выражена дифференцировка воротной вены на ствол и ветви, в воротах печени воротная вена представлена извитыми структурами от 2,5 до 3,5 мм. Заключение: спленомегалия, кавернозная трансформация воротной вены.

Поставлен клинический диагноз: «Железодефицитная анемия III степени, спленомегалия».

Ребенок получал лечение: железа сульфат, 30 капель, *per os.* На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, однако контроль ферритина не был проведен.

В возрасте 1,5 лет ребенок был госпитализирован в микрохирургическое отделение РДКБ (Москва) для обследования по поводу спленомегалии.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (август 2020 г.): в средней и нижней третях пищевода определяются множественные варикозно-расширенные вены, резко напряженные, синюшные, с эрозиями, налетами фибрина, полностью перекрывающие просвет, исследование прекращено из-за опасности кровотечения. Заключение: варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) IV степени.

Компьютерная томография органов брюшной полости (август 2020 г.): КТ-картина кавернозной трансформации воротной вены, спленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, признаки внепеченочной формы портальной гипертензии.

Ангиография (август 2020 г.): определяется кавернозная трансформация воротной вены, внутрипеченочные ветви воротной вены не изменены, контрастирование

расширенных вен пищевода и желудка из расширенной левой желудочной вены, верхняя брыжеечная вена — 4 мм, кровоток не нарушен.

В связи с опасностью кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода была проведена верхняя срединная лапаротомия с формированием спленоренального анастомоза «бок в бок» (10.08.2020). В послеоперационном периоде отмечалось длительное хилезное отделяемое по дренажам, размытость контуров анастомоза на контрольном УЗИ, нарастание ВРВП вновь до III–IV степени, подозрение на тромбоз шунта, в связи с чем была проведена релапаротомия и формирование H-образного мезентерико-кавального анастомоза (24.09.2020). В послеоперационном периоде наблюдается положительная динамика, сформированные анастомозы функционируют, отмечается сокращение ВРВП до I–II степени.

В возрасте 1 г. 9 мес. при плановом обследовании в НКЦ ГОИ у мальчика выявили повышение ферритина — 1149,2 нг/мл.

Общий анализ крови (07.12.2020): эритроциты — $5{,}01\times10^{12}$/л, гемоглобин — 132 г/л, тромбоциты — 196×10^{9}/л, лейкоциты — $4{,}95\times10^{9}$/л, эозинофилы — 8 %, сегментоядерные — 49 %, лимфоциты — 40 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови (07.12.2020): СРБ — отрицательный, ЛДГ — 383,0 Ед/л, общий билирубин — 11,7 мкмоль/л, АЛТ — 24 Ед/л, АСТ — 43 Ед/л, щелочная фосфатаза — 673 Ед/л, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — 60,7 мкмоль/л, сывороточное железо — 15,4 мкмоль/л.

Ребенок был госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Москва), где было проведено молекулярно-генетическое исследование (декабрь 2020 г.): мутации в гене *HFE* не обнаружены.

Магнитно-резонансная релаксометрия (МРТ-релаксометрия) печени (декабрь 2020 г.): среднее значение содержания железа в паренхиме печени — 4,9 мг/г, что соответствует перегрузке печени железом II степени (grade 2).

Ребенку поставлен клинический диагноз: «Нарушение обмена железа. Синдром перегрузки железом печени. Эмболия и тромбоз неуточненной вены. Кавернома ворот печени. Внепеченочная форма портальной гипертензии».

Мальчику инициирована хелаторная терапия с 05.12.2022 (препарат деферазирокс, в дозе 180 мг/сут), отмечалась хорошая переносимость. В динамике через месяц после начала хелаторной терапии ферритин составил 393,1 нг/мл (17.01.2023), через 2 мес. — 239,9 нг/мл (12.02.2023), через 5 мес. — 442,2 нг/мл (11.05.2023), через 9 мес. — 45,6 нг/мл (26.09.2023). Хелаторная терапия отменена с октября 2023 года.

Общий анализ крови (11.01.2024): эритроциты — $4{,}9\times10^{12}$/л, гемоглобин — 133 г/л, тромбоциты — 219×10^{9}/л, лейкоциты — $4{,}35\times10^{9}$/л, эозинофилы — 15 %, сегментоядерные — 29 %, лимфоциты — 49 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови (11.01.2024): общий белок — 62 г/л, СРБ — отрицательный, ЛДГ — 410,0 Ед/л, общий билирубин — 26,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 7,4 мкмоль/л, АЛТ — 19 Ед/л, АСТ — 23 Ед/л, щелочная фосфатаза — 245 Ед/л, ОЖСС — 60,2 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом — 41,4 %, сывороточное железо — 24,9 мкмоль/л.

Ферритин сыворотки крови (11.01.2024): 25 нг/мл.

В настоящее время ребенок находится под амбулаторным наблюдением у гематолога, гастроэнтеролога, детского хирурга и участкового педиатра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие у пациента хронического заболевания печени увеличивало риск развития вторичной перегрузки печени железом. Симптомы перегрузки были неспецифичны и развивались постепенно, поэтому требовали особого внимания педиатров, гематологов и детских хирургов. Хелаторная терапия оказалась эффективным методом лечения перегрузки печени железом, а ранняя диагностика и лечение позволили предотвратить прогрессирование заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный, равный 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. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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, finalapproval 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. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Будневский А.В., Симион А.Ю., Шаповалова М.М. Патофизиология анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 2. С. 301–312. EDN: VBUWPT doi: 10.23888/HMJ202192301-312
2. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // Медицинский альманах. 2015. № 1. С. 74–78.
3. Полунина Т.Е., Мамаев И.В. Диагностика синдрома перегрузки железом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 61–68. EDN: MVAJJD
4. Тереховская Ю.В., Окороков В.Г., Никулина Н.Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, № 1. С. 93–106. EDN: ZCVWWT doi: 10.23888/PAVLOVJ201927193-106
5. Fitzsimons E.J., Griffiths W.J.H., Cullis J.O., et al. Investigation and management of a raised serum ferritin // Br J Haematol. 2018. Vol. 181, N 3. P. 331–340. doi: 10.1111/bjh.15166
6. Gioia S., Nardelli S., Ridola L., Riggio O. Causes and management of non-cirrhotic portal hypertension // Curr Gastroenterol Rep. 2020. Vol. 22. P. 56–64. doi: 10.1007/s11894-020-00792-0
7. Hsu C.C., Senussi N.H., Fertrin K.Y., Kowdley K.V. Iron overload disorders // Hepatol Commun. 2022. Vol. 6, N 8. P. 1842–1854. doi: 10.1002/hep4.2012
8. Mehta K.J., Je Farnaud S., Sharp P.A. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects // World J Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 5. P. 521–538. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.521
9. Ong S.Y., Nicoll A.J., Delatycki M.B. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? // Eur J Intern Med. 2016. Vol. 33. P. 21–27. doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.014
10. Venkatesh V., Surinder R., Bhatia A., Lal S. Portal cavernoma cholangiopathy in children: An evaluation using magnetic resonance cholangiography and endoscopic ultrasound // J Clin Exp Hepatol. 2022. Vol. 12, N 1. P. 135–143. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.001
11. Palmer W.C., Vishnu P., Sanchez W., et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders // J Gen Intern Med. 2018. Vol. 33. P. 2230–2236. doi: 10.1007/s11606-018-4669-2

REFERENCES

1. Budnevsky AV, Simion AYu, Shapovalova MM. Pathophysiology of anemic syndrome in cardiovascular diseases. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):301–312. EDN: VBUWPT doi: 10.23888/HMJ202192301-312
2. Eremina EYu. Chemochromatosis in clinical practice. *Medical Almanac*. 2015;(1):74–78. EDN: TMNBNL
3. Polunina TE, Mamaev IV. Diagnosis of iron overload syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2010;(5):61–68. (In Russ.) EDN: MVAJJD
4. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. Modern position of anticoagulants in acute pulmonary embolism: achievements, limitations, prospects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1): 93–106. EDN: ZCVWWT doi: 10.23888/PAVLOVJ201927193-106
5. Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, Cullis JO, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018;181(3):331–340. doi: 10.1111/bjh.15166
6. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and management of non-cirrhotic portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:56–64. doi: 10.1007/s11894-020-00792-0
7. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1842–1854. doi: 10.1002/hep4.2012
8. Mehta KJ, Je Farnaud S, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019;25(5): 521–538. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.521
9. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med*. 2016;33:21–27. doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.014
10. Venkatesh V, Surinder R, Bhatia A, Lal S. Portal cavernoma cholangiopathy in children: An evaluation using magnetic resonance cholangiography and endoscopic ultrasound. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):135–143. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.001
11. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med*. 2018;33:2230–2236. doi: 10.1007/s11606-018-4669-2

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Анатольевна Белых,** д-р мед. наук, доцент, заведующая, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
адрес: Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;
ORCID: 0000-0002-5533-0205; eLibrary SPIN: 2199-6358;
e-mail: nbelyh68@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Natalia A. Belykh,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head, Head of the Department of faculty and polyclinic Pediatrics with the course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
address: 9 Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russia;
ORCID: 0000-0002-5533-0205; eLibrary SPIN: 2199-6358;
e-mail: nbelyh68@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Полина Олеговна Котова, студентка VI курса, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0002-0792-3233; eLibrary SPIN: 1289-0102; e-mail: polina.iertskina@mail.ru

Инна Владимировна Пизнюр, ассистент, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0002-9267-439X; eLibrary SPIN: 6676-5560; e-mail: innaabramova@yandex.ru

Валерия Вадимовна Гаврилова, педиатр, заведующая педиатрическим отделением № 2, ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3», Рязань, Россия; ORCID: 0009-0001-6841-036X; e-mail: valvad66@bk.ru

AUTHORS' INFO

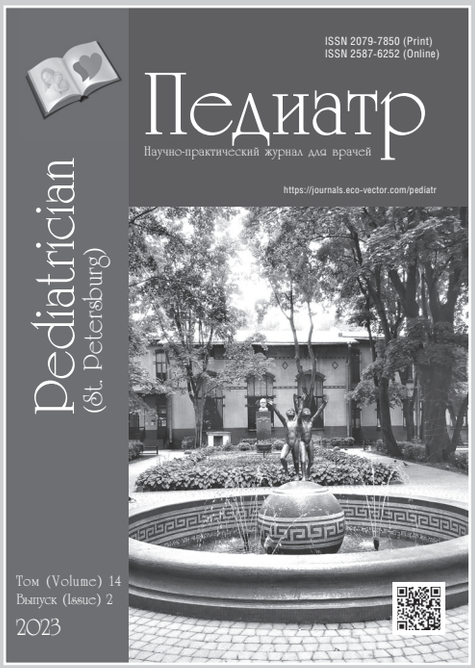
Polina O. Kotova, Student VI courses, Head of the Department of faculty and polyclinic Pediatrics with the course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0002-0792-3233; eLibrary SPIN: 1289-0102; e-mail: polina.iertskina@mail.ru

Inna V. Piznyur, Assistant Professor, Head of the Department of faculty and polyclinic Pediatrics with the course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0002-9267-439X; eLibrary SPIN: 6676-5560; e-mail: innaabramova@yandex.ru

Valeria V. Gavrilova, Pediatrician, Head of the Pediatric Department No. 2, City Children's Polyclinic No. 3, Ryazan, Russia; ORCID: 0009-0001-6841-036X; e-mail: valvad66@bk.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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

Узловатая эритема на фоне синдрома Джанотти–Крости, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай

О.А. Пронская [1, 2], А.Д. Богомазов [1], О.Г. Бец [1], В.В. Тынникова [1]

[1] Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия;
[2] Центр педиатрии «Живели», Курск, Россия

АННОТАЦИЯ

Возникновение синдрома Джанотти–Крости и узловатой эритемы может быть спровоцировано множеством различных инфекций. Данные состояния возникают редко, особенно в сочетании друг с другом, поэтому требуют грамотного подхода к дифференциальной диагностике и установлению причины возникновения. В статье приводится описание случая редкого сочетания нетипично протекающей узловатой эритемы и синдрома Джанотти–Крости, возникших на фоне цитомегаловирусной инфекции. Пациент в возрасте 6 лет находился на амбулаторном лечении по поводу ОРВИ и возникшей на ее фоне экзантемы. У ребенка отягощен семейный атопический анамнез. Лабораторно подтверждена острая цитомегаловирусная инфекция. Поставлен диагноз: «Цитомегаловирусная болезнь. Детский папулезный акродерматит (синдром Джанотти–Крости)». Спустя 7 дней симптомы ОРВИ разрешились, при этом продолжали сохраняться папулезные элементы и появились новые гиперемированные папулезно-везикулезные высыпания. Через 3 нед. на фоне существующих элементов развилась узловатая эритема. Поставлен клинический диагноз: «Узловатая эритема. Цитомегаловирусная инфекция. Детский папулезный акродерматит». Диагноз подтвержден после консультации ревматолога. Назначенное лечение не оказало влияния на длительность заболевания. Необычность узловатой эритемы проявлялась в виде отсутствия симптомов ОРВИ, суставных и мышечных болей накануне. Пациент находился под наблюдением педиатра 3,5 мес., к концу которых проявления папулезного акродерматита и узловатой эритемы разрешились практически одновременно. Врачам-педиатрам необходимо учитывать вероятность сочетания синдрома Джанотти–Крости и узловатой эритемы для своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: клинический случай; цитомегаловирусная инфекция; узловатая эритема; папулезный акродерматит.

Как цитировать

Пронская О.А., Богомазов А.Д., Бец О.Г., Тынникова В.В. Узловатая эритема на фоне синдрома Джанотти–Крости, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией: клинический случай // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 93–100. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

Рукопись получена: 22.02.2024 **Рукопись одобрена:** 26.03.2024 **Опубликована:** 30.04.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

Erythema nodosum in Gianotti–Crosti syndrome associated with cytomegalovirus infection: a case report

Olga A. Pronskaya [1, 2], Alexey D. Bogomazov [1], Olga G. Bets [1], Valeria V. Tynnikova [1]

[1] Kursk State Medical University, Kursk, Russia;
[2] Zhiveli Paediatrics Centre, Kursk, Russia

ABSTRACT

Gianotti–Crosti syndrome and erythema nodosum can be triggered by many different infections. These conditions are rare, especially in combination with each other, and therefore require a competent approach to differential diagnosis and identification of the cause. This article describes a case of a rare combination of atypical nodular erythema and Gianotti–Crosti syndrome with cytomegalovirus infection. A 6-year-old patient was under outpatient treatment for acute respiratory viral infections and exanthema. The child had an aggravated family history of atopy. Acute cytomegalovirus infection was laboratory confirmed. The diagnosis was made: "Cytomegalovirus disease. Infantile papular acrodermatitis (Gianotti–Crosti syndrome)". After 7 days, the symptoms of acrodermatitis resolved, but papular elements persisted and new hyperemic papular-vesicular rashes appeared. After 3 weeks, nodular erythema developed against the background of the existing elements. The clinical diagnosis was: "Erythema nodosum. Cytomegalovirus infection. Infantile papular acrodermatitis". The diagnosis was confirmed after consultation with a rheumatologist. The prescribed treatment had no effect on the duration of the disease. Unusuality of erythema nodosum was manifested as absence of symptoms of acute respiratory viral infection, joint and muscle pain the day before. The patient was under paediatric care for 3.5 months, by the end of which the papular acrodermatitis and erythema nodosum resolved almost simultaneously. Paediatricians should consider the possibility of combining Gianotti–Crosti syndrome and erythema nodosum for timely diagnosis.

Keywords: clinical case; cytomegalovirus infection; erythema nodosum; papular acrodermatitis.

To cite this article

Pronskaya OA, Bogomazov AD, Bets OG, Tynnikova VV. Erythema nodosum in Gianotti–Crosti syndrome associated with cytomegalovirus infection: a case report. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(2):93–100. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

Received: 22.02.2024 **Accepted:** 26.03.2024 **Published:** 30.04.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Узловатая эритема — наиболее распространенная форма септального панникулита (без первичного васкулита), предположительно возникающая в результате массивного отложения иммунных комплексов в венулах подкожно-жировой клетчатки [11, 12, 14]. В основе возникновения узловатой эритемы лежат реакции гиперчувствительности замедленного типа, вызываемые различными антигенными стимулами [11]. Узловатая эритема может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего встречается у людей в возрасте 20–30 лет. Ее распространенность составляет 1–5 случаев на 100 000 населения [11]. Доля детского населения в структуре узловатой эритемы представлена скудной статистикой. У женщин данное состояние возникает в 3 раза чаще, чем у мужчин [3]. В детском возрасте соотношение полов одинаковое [14].

Узловатая эритема подразделяется на идиопатическую (до 55 %) и реактивную. Реактивная узловатая эритема связана с применением различных препаратов, воспалительными заболеваниями кишечника, новообразованиями, саркоидозом, инфекционными агентами, среди которых наиболее значимую роль имеют β-гемолитический стрептококк группы А, микобактерия туберкулеза, вирусы Эпштейна–Барр, гепатитов В и С, ВИЧ, цитомегаловирус (ЦМВ). Узловатая эритема также возникает в местах введения лидокаина и проведения акупунктуры. Возможна генетическая предрасположенность [2, 11, 14].

Цитомегаловирусная инфекция — редкая причина узловатой эритемы [6]. В научной литературе представлено крайне мало случаев такого сочетания, рядом авторов описаны в основном ассоциированные с цитомегаловирусным мононуклеозом состояния [6, 15, 16]. Этиологические факторы могут варьировать в зависимости от многих условий, включая возраст, пол, расу и географическое положение пациента. Наиболее часто сопутствующими факторами являются инфекции [13].

Узловатой эритеме часто предшествует неспецифический продром продолжительностью 1–3 нед., который может включать артралгии и респираторные симптомы [10]. После перенесенной стрептококковой инфекции узловатая эритема возникает спустя 2–3 нед. В общем анализе крови выявляются неспецифические признаки воспаления. Разрешение процесса может длиться до 8 нед. [3, 12]. Узловатая эритема обычно проявляется острым началом (в течение 1–3 дней) и самоограничивающимся течением. Первичным морфологическим элементом узловатой эритемы является узел. При осмотре элементы синюшно-багрового оттенка, пастозной консистенции, размерами, как правило, 2–3 сантиметра (до 5 см), без изъязвлений, преимущественно расположены на голенях, но могут возникнуть на любом участке тела. При пальпации узлов отмечается болезненность. Поражения имеют двустороннее и симметричное распределение и часто демонстрируют тенденцию к самопроизвольной регрессии (внешне регрессия совпадает со стадиями цветения гематомы) [3, 11].

Диагностика узловатой эритемы заключается в оценке клинических данных и особенно анамнеза (в том числе медикаментозного). В некоторых случаях проводится биопсия, но при типичной клинике ее проведение нецелесообразно [2]. Биопсия может быть показана в следующих случаях: локализация узловатой эритемы не на голенях, изъязвления, диаметр узлов более 5 см, пурпура, признаки системного процесса [8]. Дифференциальная диагностика узловатой эритемы проводится с узелковым васкулитом, подкожными бактериальными, грибковыми и микобактериальными инфекциями, узелковым полиартериитом, злокачественными подкожными инфильтратами, панкреатическим панникулитом, дефицитом альфа-1-антитрипсина [10].

Синдром Джанотти–Крости, также называемый папулезным акродерматитом, является редким заболеванием, проявляющимся внезапно возникшими папулезными симметричными высыпаниями на лице, конечностях, ягодицах. Встречается чаще у детей от 2 до 6 лет. Как правило, развитию заболевания предшествует продромальный период, напоминающий острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) [5].

Для синдрома Джанотти–Крости характерен семейный или личный атопический анамнез, особенно это касается атопического дерматита и бронхиальной астмы, которые являются весомыми предрасполагающими факторами [7]. Основная причина возникновения — вирусные инфекции: вирус гепатита В и С, вирус Эпштейна–Барр, парвовирус В19, вирусы гриппа и парагриппа, вирусы Коксаки А16, В4 и В15, ротавирус, ВИЧ. Из бактериальных патогенов чаще этиологическим фактором выступают *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium complex*, *Borrelia burgdorferi*. Описаны случаи возникновения синдрома Джанотти–Крости после иммунизации некоторыми вакцинами [1, 9]. Патогенез остается неизвестным. Ведущая роль отводится реакциям гиперчувствительности замедленного типа и гипериммуноглобулинемии Е. В результате транзиторной циркуляции инфекционного агента в крови происходит отложение иммунных комплексов в дерме [5].

Диагностика синдрома Джанотти–Крости основывается на анамнестических, клинических данных и не требует специфичных лабораторных или инструментальных методов. При дополнительном обследовании выявляются изменения, характерные для имеющейся у пациента инфекции. Синдром Джанотти–Крости является самоограничивающимся состоянием, не требует специфического лечения и разрешается в течение 2–4 нед. или дольше. Возможно применение симптоматического лечения [1, 9].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На амбулаторный прием к педиатру на 5-е сутки заболевания поступил пациент Д., мальчик, 6 лет, с жалобами на повышение температуры до 38 °С в течение одного дня, умеренную заложенность носа, боли в горле, высыпания в области коленей, бедер и разгибательных поверхностей верхних конечностей, которые появились на 4-е сутки от начала заболевания.

Из анамнеза известно, что ребенок наблюдался амбулаторно с рецидивирующими обструктивными бронхитами в течение 3 лет. В качестве лечения получал монтелукаст, ипратропия бромид, будесонид. Последнее обострение зафиксировано более 6 мес. назад. За последние полгода перенес 3 эпизода респираторной инфекции в легкой форме без синдрома бронхиальной обструкции, проводилось симптоматическое лечение без использования антибактериальных препаратов. Ранее дерматологических заболеваний и аллергических реакций на лекарственные препараты не отмечалось. Последняя вакцинация проводилась 3 года назад. Туберкулиновая проба в динамике: папула не превышала 5 мм.

Из эпидемиологического анамнеза: посещает детское дошкольное учреждение, ОРВИ 5–7 раз в год, ребенок и члены семьи за пределы страны не выезжали. Семейный анамнез отягощен по бронхиальной астме, ревматологические заболевания в семье не зафиксированы.

На момент осмотра общее состояние было удовлетворительным, температура тела 36,8 °С. При осмотре кожных покровов отмечалась плотная папулезная сыпь телесного цвета диаметром 2–3 мм, не зудящая, на неизмененном фоне, которая симметрично располагалась на верхних и нижних конечностях, преимущественно на разгибательных поверхностях, единичные телесные элементы на лице и ягодицах (рис. 1). В дальнейшем элементы распространились по задней поверхности бедер и голеней. При осмотре по системам не выявлено значительных патологических изменений. Респираторные симптомы не были ярко выраженными и проявлялись умеренной гиперемией и зернистостью зева, заложенностью носа. На основании осмотра выставлен предварительный диагноз: «ОРВИ. Вирусная экзантема», назначены ибупрофен, интерферон альфа-2b, антисептические средства для горла в возрастных дозировках. Ребенок направлен на дополнительное обследование.



Рис. 1. Пациент Д., 6 лет. При осмотре отмечалась телесная папулезная сыпь, возникшая на фоне цитомегаловирусной инфекции за 3 нед. до развития узловатой эритемы
Fig. 1. Patient D., 6 years old. On examination, there is a flesh-coloured papular rash, which occurred against the background of cytomegalovirus infection 3 weeks before the development of erythema nodosum

По результатам обследования в общем анализе крови (ОАК) следующие лабораторные изменения: тромбоцитоз — тромбоциты 515 тыс./мкл, (нормальные значения, N 150–400), относительная нейтропения (нейтрофилы 35 %, N 39–64), относительный лимфоцитоз (лимфоциты 75 %, N 30–50), эозинофилия (эозинофилы 10 %, N 1–5). В биохимическом анализе крови отмечалось умеренное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ): щелочная фосфатаза 51 Ед/л (N 40–150), билирубин 4,3 мкмоль/л (N 3,4–20,5), общий белок 65 г/л (N 62–81), С-реактивный белок (СРБ) 0,2 мг/л (N <5), АСТ 42 Ед/л (N <35).

Показатели общего анализа мочи находились в пределах референсных значений.

В результате иммунологического обследования выявлена острая цитомегаловирусная инфекция: антитела IgM к ЦМВ — положительно; антитела IgG к ЦМВ — отрицательно; IgM VCA EBV — отрицательно; антитела IgG VCA EBV — отрицательно; antiEA класса IgG — отрицательно.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости не было выявлено ультразвуковых признаков патологических изменений.

При совместном осмотре с дерматологом и по результатам лабораторного обследования поставлен клинический диагноз: «Цитомегаловирусная болезнь. Детский папулезный акродерматит (синдром Джанотти–Крости)».

Признаки ОРВИ разрешились за 7 дней. Однако при повторном осмотре количество папул увеличилось, появились гиперемированные папулезно-везикулезные элементы в области плеча, на нижних конечностях (рис. 2). По результатам проведенного обследования на 10 дней назначен ацикловир с расчетом по весу, местно на элементы сыпи наносили косметическое средство с подсушивающим эффектом на основе оксида цинка. На фоне приема ацикловира распространение сыпи прекратилось, однако на фоне применения подсушивающего средства и крема с метилпреднизолоном, который мать применяла самостоятельно без назначения врача, визуально

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100



Рис. 2. Пациент Д., 6 лет. При повторном осмотре отмечались гиперемированные папулезно-везикулезные элементы, возникшие после разрешения симптомов острой респираторной вирусной инфекции
Fig. 2. Patient D., 6 years old. On re-examination, hyperemic papular vesicular elements were noted, which appeared after the resolution of acute respiratory viral infection symptoms

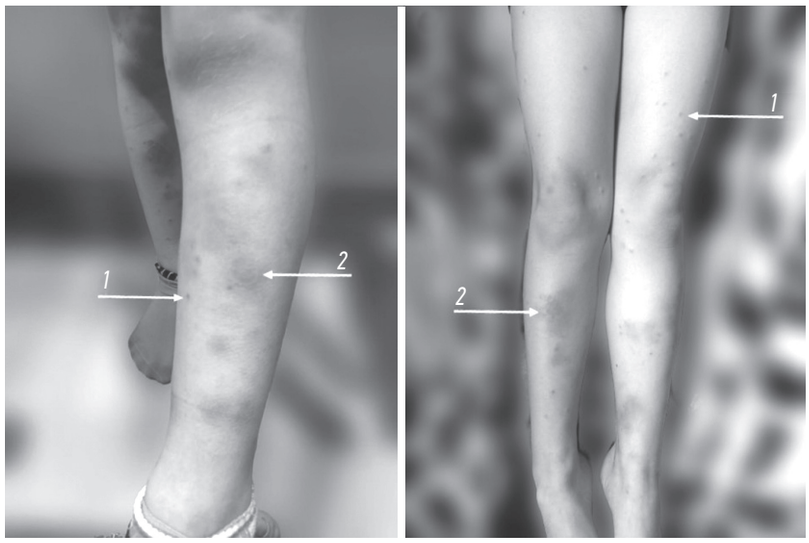


Рис. 3. Пациент Д., 6 лет. Внезапно на фоне сохраняющегося папулезного акродерматита (*1*) возникла узловатая эритема (*2*)
Fig. 3. Patient D., 6 years old. Sudden on the background of persisting papular acrodermatitis (*1*), erythema nodosum (*2*) appeared suddenly

элементы не изменились и не уменьшилось их количество. При этом сыпь ребенка не беспокоила и представляла собой лишь косметический дефект. Была проведена беседа с матерью ребенка, разъяснены особенности течения заболевания, выбрана наблюдательная тактика. Крем на основе метилпреднизолона отменен, так как не рекомендован к использованию при вирусных высыпаниях. Было рекомендовано продолжить подсушивающее средство на гиперемированные участки кожи с везикулопапулезной сыпью. При контрольном ОАК отмечался относительный лимфоцитоз 82 % (N 30–50), моноцитоз 10 % (N 3–9).

Спустя 3 нед. все еще сохранялись папулезные элементы на нижних и верхних конечностях, при этом на передне-боковых поверхностях голеней внезапно появились узловатые элементы ярко-красного цвета с синюшным оттенком (рис. 3). Средние размеры от 1 до 5 см, пастозные, располагались симметрично, возвышались над поверхностью кожи, при пальпации плотные, болезненные. При этом общее состояние и активность ребенка не страдали. При осмотре по системам отмечалось только увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов — 1,2–1,5 см. С диагнозом «узловатая эритема на фоне цитомегаловирусной инфекции, детский папулезный акродерматит» ребенок был направлен на обследование и консультацию ревматолога. Заключение ревматолога: «Узловатая эритема. Цитомегаловирусная инфекция. Детский папулезный акродерматит».

При повторном лабораторном обследовании в общем анализе крови относительный лимфоцитоз, тромбоцитоз. Показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка в пределах референсных значений. Серологически определена стрептококковая инфекция: антистрептолизин-О 397 Ед/мл (N <100), рекомендован контроль в динамике. Общий анализ мочи без патологии.

Ребенок получил следующие назначения: диклофенак, омепразол, цефиксим, троксерутин местно на 2 нед. При повторном осмотре продлен еще на 2 нед. троксерутин, назначен дипиридамол на 2 нед., далее электрофорез с гидрокортизоном на узлы № 10.

Таким образом, на протяжении 3,5 мес. ребенок наблюдался педиатром и ревматологом. Высыпания постепенно регрессировали. Глюкокортикоиды системного действия не использовались. Везикуло-папулезные элементы постепенно самостоятельно разрешились за 3 мес., практически одновременно с узловатой эритемой, поствоспалительная гипопигментация сохранялась еще 2 нед. после их исчезновения. Регресс узловатой эритемы на фоне ЦМВ протекал длительнее, чем это описано в научной литературе [1, 3, 14] и клинических рекомендациях [4]. Узловатая эритема разрешилась полностью за 2,5 мес. без образования рубцов и пигментации. В конце заболевания некоторые узлы превращались в кольцевидные бляшки с западающим бледным центром (рис. 4).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15293-100

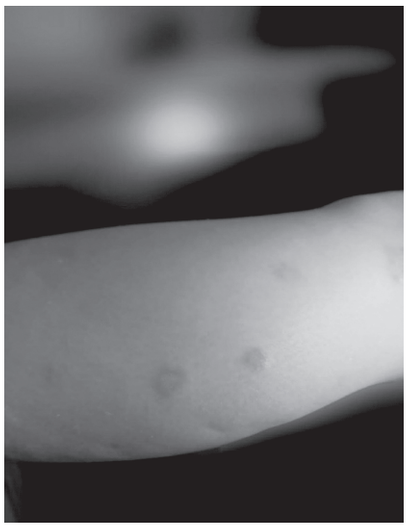


Рис. 4. Пациент Д., 6 лет. В динамике наблюдался процесс разрешения узловатой эритемы — кольцевидные бляшки с западающим бледным центром
Fig. 4. Patient D., 6 years old. In dynamics, the process of nodular erythema resolution was observed — ring-shaped plaques with a pale centre

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай уникален тем, что демонстрирует редкое сочетание узловатой эритемы и синдрома Джанотти–Крости, возникших на фоне цитомегаловирусной инфекции. Дерматологические проявления соответствовали узловатой эритеме, однако болезнь протекала нетипично. Отсутствовал продромальный период, не было лихорадки или иной респираторной симптоматики накануне, мышечные и суставные боли отсутствовали, болезненность присутствовала только при пальпации, общее состояние не страдало. Некоторые узлы не имели четких границ, отмечался сливной характер узлов. На фоне ЦМВ-инфекции отмечалось более длительное течение. В ОАК не было признаков бактериальной инфекции. Отмечено, что ЦМВ удлиняет период протекания узловатой эритемы, но не отягощает течение папулезного акродерматита. Узловатая эритема на фоне ЦМВ, очевидно, имеет доброкачественный характер. Узловатая эритема может сопровождать самые различные состояния, что требует грамотного проведения дифференциальной диагностики для минимизации временных и финансовых затрат на обследование ребенка как для семьи, так и для лечебного учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая являлось редкое сочетание узловатой эритемы и папулезного акродерматита на фоне цитомегаловирусной инфекции. В то же время клиника узловатой эритемы не совпадала с классическими литературными данными, что добавляет уникальности данному случаю.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial, equal 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.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коэн Б.А. Педиатрическая дерматология. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 424 с.

2. Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Н.М. Ненашевой, Б.А. Черняка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 920 с.

3. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдиков А.А. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. / под ред. А.Н. Родионова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 712 с.

4. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по ведению больных узловатой эритемой. Москва, 2016.

5. Уфимцева М.А., Николаева К.И., Сорокина К.Н., и др. Синдром Джанотти–Крости // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14, № 1. С. 41–45. EDN: NZZUJT doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-41-45

6. Aydın-Teke T., Tanir G., Bayhan G.I., et al. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients // Turk J Pediatr. 2014. Vol. 56, N 2. P. 144–149.
7. Chuh A., Zawar V., Lee A., Sciallis G. Is Gianotti–Crosti syndrome associated with atopy? A case-control study and a postulation on the intrinsic host factors in Gianotti–Crosti syndrome // Pediatr Dermatol. 2016. Vol. 33, N 5. P. 488–492. doi: 10.1111/pde.12886
8. Laborada J., Cohen P.R. Tuberculosis-associated erythema nodosum // Cureus. 2021. Vol. 13, N 12. ID e20184. doi: 10.7759/cureus.20184
9. Leung A.K.C., Sergi C.M., Lam J.M., Leong K.F. Gianotti–Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition // World J Pediatr. 2019. Vol. 15, N 6. P. 521–527. doi: 10.1007/s12519-019-00269-9
10. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum // World J Pediatr. 2018. Vol. 14. P. 548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1
11. Molina-Ruiz A.M., Requena L. Erythema nodosum // Medicina Clínica (English Edition). 2016. Vol. 147, N 2. P. 81–86. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.038
12. Nazzaro G., Maronese C.A., Passoni E. Ultrasonographic diagnosis of erythema nodosum // Skin Res Technol. 2022. Vol. 28, N 2. P. 361–364. doi: 10.1111/srt.13112
13. Ozbagcivan O., Akarsu S., Avci C., et al. Examination of the microbial spectrum in the etiology of erythema nodosum: a retrospective descriptive study // J Immunol Res. 2017. Vol. 2017. ID 8139591. doi: 10.1155/2017/8139591
14. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema nodosum: a practical approach and diagnostic algorithm // J Clin Dermatol. 2021. Vol. 22, N 3. P. 367–378. doi: 10.1007/s40257-021-00592-w
15. Spear J.B., Kessler H.A., Dworin A., Semel J. Erythema nodosum associated with acute cytomegalovirus mononucleosis in an adult // Arch Intern Med. 1988. Vol. 148, N 2. P. 323–324. doi: 10.1001/archinte.1988.00380010235026
16. Tang H.-C., Yen J.-T., Kao C.-C. Erythema nodosum associated with active cytomegalovirus infection // 中華皮膚科醫學雜誌. 2004. Vol. 2, N 2. P. 129–133.

REFERENCES

1. Cohen BA. *Pediatric dermatology*. Moscow: MEDpress-Inform; 2021. 424 p. (In Russ.)
2. Nenasheva NM, Chernyak BA, editors. *Clinical allergology. Manual for practicing physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 920 p. (In Russ.)
3. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sydikov AA. *Clinical dermatology. Illustrated guide for doctors.* Rodionov AN, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 712 p. (In Russ.)
4. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Federal clinical recommendations for the management of patients with erythema nodosum*. Moscow; 2016. (In Russ.)
5. Ufimtseva MA, Nikolaeva KI, Sorokina KN, et al. Gianotti–Crosti syndrome. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):41–45. EDN: NZZUJT doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-41-45
6. Aydın-Teke T, Tanir G, Bayhan GI, et al. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turk J Pediatr*. 2014;56(2): 144–149.
7. Chuh A, Zawar V, Lee A, Sciallis G. Is Gianotti–Crosti syndrome associated with atopy? A case-control study and a postulation on the intrinsic host factors in Gianotti–Crosti syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):488–492. doi: 10.1111/pde.12886
8. Laborada J, Cohen PR. Tuberculosis-associated erythema nodosum. *Cureus*. 2021;13(12):e20184. doi: 10.7759/cureus.20184
9. Leung AKC, Sergi CM, Lam JM, Leong KF. Gianotti–Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr*. 2019;15(6): 521–527. doi: 10.1007/s12519-019-00269-9
10. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14:548–554. doi: 10.1007/s12519-018-0191-1
11. Molina-Ruiz AM, Requena L. Erythema nodosum. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2016;147(2):81–86. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.038
12. Nazzaro G, Maronese CA, Passoni E. Ultrasonographic diagnosis of erythema nodosum. *Skin Res Technol*. 2022;28(2):361–364. doi: 10.1111/srt.13112
13. Ozbagcivan O, Akarsu S, Avci C, et al. Examination of the microbial spectrum in the etiology of erythema nodosum: a retrospective descriptive study. *J Immunol Res*. 2017;2017:8139591. doi: 10.1155/2017/8139591
14. Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema nodosum: a practical approach and diagnostic algorithm. *J Clin Dermatol*. 2021;22(3):367–378. doi: 10.1007/s40257-021-00592-w
15. Spear JB, Kessler HA, Dworin A, Semel J. Erythema nodosum associated with acute cytomegalovirus mononucleosis in an adult. *Arch Intern Med*. 1988;148(2):323–324. doi: 10.1001/archinte.1988.00380010235026
16. Tang H-C, Yen J-T, Kao C-C. Erythema nodosum associated with active cytomegalovirus infection. *Chinese Journal of Dermatology*. 2004;2(2):129–133.

ОБ АВТОРАХ

Ольга Александровна Пронская, ассистент,
кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;
врач-педиатр, Центр педиатрии «Живели», Курск, Россия;
ORCID: 0009-0008-1733-9090; eLibrary SPIN: 5291-0430;
e-mail: ms.fedina.olga@mail.ru

AUTHORS' INFO

Olga A. Pronskaya, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia;
Paediatrician, "Zhiveli" Paediatrics Centre, Kursk, Russia;
ORCID: 0009-0008-1733-9090; eLibrary SPIN: 5291-0430;
e-mail: ms.fedina.olga@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Алексей Дмитриевич Богомазов, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; ORCID: 0000-0002-4636-1819; eLibrary SPIN: 4932-4641; e-mail: bogomazov71@mail.ru

Ольга Георгиевна Бец, ассистент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; ORCID: 0000-0002-3435-0039; eLibrary SPIN: 2016-3260; e-mail: Bec_olga@rambler.ru

***Валерия Витальевна Тынникова,** студентка 6-го курса, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID: 0009-0002-0814-233X; eLibrary SPIN: 3607-0269; e-mail: tynnikovavv@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Alexey D. Bogomazov, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0002-4636-1819; eLibrary SPIN: 4932-4641; e-mail: bogomazov71@mail.ru

Olga G. Bets, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0002-3435-0039; eLibrary SPIN: 2016-3260; e-mail: Bec_olga@rambler.ru

***Valeria V. Tynnikova,** 6th year student, Pediatrics Faculty, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 3 K. Marksa st., Kursk, 305041, Russia; ORCID: 0009-0002-0814-233X; eLibrary SPIN: 3607-0269; e-mail: tynnikovavv@yandex.ru