

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

2025, том 13, № 2

Восточная Европа

Pediatrics Eastern Europe

International Scientific Journal

2025 Volume 13 Number 2



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ЛОРДЕС

ДЕЗЛОРАТАДИН

1 РАЗ
В СУТКИ

ЭФФЕКТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ СИМПТОМАХ АЛЛЕРГИИ

Для взрослых, подростков и детей с 6 месяцев

Неседативный, длительно действующий

- При аллергическом рините
(чихание, зуд, отек и заложенность носа)
- При крапивнице
(облегчение симптомов зуда и сыпи)
- При глазных
симптомах аллергии
(зуд и покраснение глаз,
слезотечение)
- При зуде нёба
на фоне аллергии

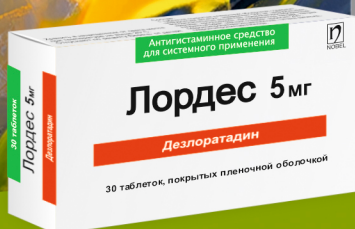
До 75 дней
лечения
в одном
флаконе

С 6 МЕСЯЦЕВ »

НОВАЯ
ФАСОВКА

30 таблеток

С 12 ЛЕТ »



150 мл

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Прием препарата противопоказан в период беременности.
За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI»
по адресу: ул. Немига, д. 5, пом. 71. 220030, Минск, Республика Беларусь, www.nobel.by

HEALTH IS
WORTH IT
Здоровье
этого стоит
SAĞLIK İÇİN
DEĞER



МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2025, том 13, № 2

2025 Volume 13 Number 2

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь

11 февраля 2013 г.

Регистрационное свидетельство № 1603

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,

ГУ «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя",

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Выпускающий редактор А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,

ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5

Тел.: +375 17 322-16-59

e-mail: deti@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):

индивидуальный индекс – 00113, ведомственный индекс – 001132

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,

ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте deti.recipe.by,

в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных

East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит один раз в три месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 16.06.2025

Формат 70×100 1/16 (165×240 mm)

Печать офсетная

Тираж 1 000 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Педиатрия Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

The journal is registered

by the Ministry of information

of the Republic of Belarus on February 11, 2013

Registration certificate No. 1603

Founders:

UE "Professional Editions",

SI "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",

EI "Belarusian State Medical University"

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Commissioning editor A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor S. Kaulkin

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,

220035, Republic of Belarus, P.O. box 5

Phones: +375 17 322-16-59

e-mail: deti@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise

"Belposhta" (Belarus): individual index – 00113, departmental index – 001132

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend",

LLC "Ekaterrinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available

on deti.recipe.by, on the Scientific electronic library eLibrary.ru,

in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

Sent for the press: 16.06.2025

Format 70×100 1/16 (165×240 mm)

Litho

Circulation is 1 000 copies

Order No.

Printed in printing house

© "Pediatrics Eastern Europe"

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

© UE "Professional Editions", 2025

© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

Главные редакторы:**Байко Сергей Валерьевич,**

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

Воинова Виктория Юрьевна,

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

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

к.м.н., доц. (Беларусь)

Морозов Сергей Леонидович,

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

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Аксенова М.Е., к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Парамонова Н.С., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)

Петросян Э.К., д.м.н., проф., Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Прилуцкая В.А., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Пролесковская И.В., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)

Рыков М.Ю., д.м.н., доц., Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия)

Саванович И.И., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Савенкова Н.Д., д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

Титова Н.Д., д.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Филипович Е.К., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Анохин В.А., д.м.н., проф., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия)

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

Вялкова А.А., д.м.н., проф., академик РАЕ, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия)

Герасименко М.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)

Гнедько Т.В., д.м.н., проф., Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)

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

Дроздовский К.В., к.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр детской хирургии (Минск, Беларусь)

Зайцева О.В., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

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

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

Корсунский А.А., д.м.н., проф., Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Ляликов С.А., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)

Прибушня О.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)

Романова О.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Солнцева А.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь)

Улезко Е.А., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)

Шалькевич Л.В., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

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

Юров И.Ю., д.б.н., проф., профессор РАН, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Научный центр психического здоровья, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe

PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe-russia.ru

2025, том 13, № 2

2025 Volume 13 Number 2

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор В.Ю. Воинова

Адрес редакции и издателя:

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

Подписка

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

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

Подписано в печать: 16.06.2025
Дата выхода в свет: 26.06.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 mm)
Печать офсетная
Тираж 3 000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии

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

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены.

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Voinova

Editorial and publisher address:

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

Subscription

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

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

Sent for the press: 16.06.2025
Release date: 26.06.2025
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3 000 copies
Order No.
16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Printed in printing house

© "Pediatrics Eastern Europe"

Copyright is protected.

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

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

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

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

Viktoria Yu. Voinova,

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

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

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

Sergey L. Morozov,

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

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council:

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

Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

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

Передовая статья

- Байко С.В., Кулакова Е.Н.
Острое повреждение почек у детей:
профилактика, консервативное
лечение и исходы (обзор
литературы). Часть 2 168

Оригинальные исследования

- Аманжолова А.К., Моренко М.А.,
Байко С.В., Нигматуллина Н.Б.,
Бесбаева Г.К., Хамитова З.К.,
Жанкоразова А.К., Койчубаева Д.К.,
Бекишев Б.Е., Мустапаева Н.М.
Факторы риска, ассоциированные
с кардиоренальным синдромом
I типа, у детей с врожденной
патологией дуги аорты 187

- Снопков В.В., Байко С.В., Тур Н.И.
Оценка актуальности использования
международных рекомендаций
по назначению микционной
цистоуретерографии у детей
с острым пиелонефритом 196

- Папиж С.В., Шарова М.В.,
Михайлова В.М., Скоблов М.Ю.,
Шумихина М.В., Приходина Л.С.
Идиопатическая инфантильная
гиперкальциемия 2-го типа у детей:
клинико-генетическая характеристика ... 204

- Моторенко Н.В., Титова Н.Д.,
Винник А.В.
Анализ соотношения степени
воронкообразной деформации
грудной клетки с тяжестью
дисплазии соединительной ткани у
детей 219

- Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А.,
Безрукова Д.А., Сосиновская Е.В.,
Филипчук А.В., Безруков Т.Д.
Головная боль при ожирении
у детей: роль инструментальных
методов исследования 229

- Гарифулина Л.М., Ашурова М.Ж.,
Исламова Д.С.
Уровень пептида YY3-36 у детей
с ожирением 239

- Балашова Е.А., Антонова А.О.
Неонатальная тромбоцитопения
в реальной клинической практике 249

- Степаненко Н.П., Марковский В.О., Говор В.А.
Проблема инфекций, связанных
с оказанием медицинской помощи,
в отделениях интенсивной терапии
для детей и новорожденных 257

Обзоры и лекции

- Почкайло А.С., Галашевская А.А.
Современные стратегии лечения
аллергического ринита у детей 267

- Аксенова М.Е.
В поисках новых методов
нефропротективной терапии
при синдроме Альпорта 283

- Елисеева Н.Д., Панова И.В., Домбаян С.Х.,
Летифов Г.М., Кравченко Л.В.
Эозинофильный гастрит
у детей – труднодиагностируемое
заболевание: обзор литературы
и клинический случай 289

Клинический случай

- Адаскевич В.П., Катина М.А.,
Лесничая О.В., Пушкарская И.А.,
Городович А.Н.
Эозинофильный целлюлит Уэллса
у 8-летней девочки: клиническое
наблюдение и обзор литературы 299

- Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В.,
Шабельникова Е.И., Шаталов В.Г.,
Макарова Л.М., Нассер М.М.А.М.,
Белая А.Л., Курина Т.С., Чугунова А.В.,
Рыкова П.В., Шумилов П.В.
Клинический случай синдрома
Таунса – Брокса в практике врача-
неонатолога 310

- Вязова Л.С., Солнцева А.В.,
Окулевич Н.М., Комса Д.С.
Диагностические характеристики
болезни Кушинга у детей на примере
клинического случая 319

Педиатрия в лицах

- Петр Валентинович Шумилов 331

Leading Article

- Sergey V. Baiko, Elena N. Kulakova*
Acute Kidney Injury in Children:
Prevention, Conservative Treatment
and Outcomes (A Literature Review).
Part 2 169

Original Research

- Amanzholova A., Morenko M.,
Baiko S., Nigmatullina N., Besbayeva G.,
Khamitova Z., Zhankorazova A.,
Koichubayeva D., Bekishev B., Mustapayeva N.*
Risk Factors Associated with
Cardiorenal Syndrome Type I
in Children with Congenital Aortic Arc
Pathology 186

- Snopkov V., Baiko S., Tur N.*
Evaluation of the Relevance of Using
International Recommendations
for Prescribing Voiding
Cystourethrography in Children
with Acute Pyelonephritis 197

- Papizh S., Sharova M., Mikhailova V.,
Skoblov M., Shumikhina M., Prikhodina L.*
Idiopathic Infantile Hypercalcemia
Type 2 in Children: Clinical and Genetic
Features 206

- Motorenko N., Titova N., Vinnik A.*
Analysis of the Correlation between
the Degree of Funnel Chest Deformity
and the Severity of Connective Tissue
Dysplasia in Children 220

- Otto N., Dzhumagaziev A., Bezrukova D.,
Sosinovskaya E., Filipchuk A., Bezrukov T.*
Headache in Children with Obesity:
Role of Instrumental Research Methods 230

- Garifulina L., Ashurova M., Islamova D.*
Peptide YY3-36 Level in Children
with Obesity 240

- Balashova E., Antonova A.*
Neonatal Thrombocytopenia
in Real Clinical Practice 250

- Stepanenko N., Markovsky V., Govor V.*
Challenges Associated with
Nosocomial Infections in Pediatric
and Neonatal Intensive Care Units 258

Reviews and Lectures

- Pachkaila A., Halasheuskaya A.*
Modern Strategies for the Treatment
of Allergic Rhinitis in Children 268

- Aksenova M.*
Searching for New Nephroprotective
Therapy Methods in Alport Syndrome 284

- Eliseeva N., Panova I., Dombayan S.,
Letifov G., Kravchenko L.*
Eosinophilic Gastritis in Children
is a Difficult to Diagnose Disease:
A Literature Review and
a Case Report 290

Case Report

- Adaskevich U., Katsina M., Lesnichaya O.,
Pushkarskaya I., Haradovich A.*
Wells' Syndrome (Eosinophilic
Cellulitis) in an 8-Year-Old Girl:
A Case Report and Literature Review 300

- Khokhlova A., Sarkisyan H., Zhirkova J.,
Shabelnikova E., Shatalov V., Makarova L.,
Nasser M., Belaya A., Kurina T.,
Chugunova A., Rykova P., Shumilov P.*
Townes – Brocks Syndrome in
a Neonatologist's Practice: A Case Report 311

- Viazava L., Solintsava A., Akulevich N.,
Komsa D.*
Diagnostic Features of Pediatric
Cushing's Disease as Illustrated by
a Clinical Case 320

Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем публиковать передовые статьи на самые актуальные темы медицины – от морфологии и генетики до современных клинических практик.

В 3-м номере 2024 года вышла первая статья, посвященная проблеме острого повреждения почек (ОПП) у детей, которая касалась определения понятия, классификации, эпидемиологии и диагностики. Возникновение ОПП у ребенка всегда представляет непосредственную опасность для его жизни, неоднозначно в плане выздоровления и дальнейшего прогноза. В русскоязычной литературе эта проблема раскрыта недостаточно, что и мотивировало на написание цикла из 3 статей, которые в полном объеме представят актуальные и научно обоснованные практические подходы к ведению маленьких пациентов с ОПП. В этом номере представлена 2-я статья с поднятыми в ней вопросами профилактики, консервативного лечения и исходов ОПП, в следующем же будет опубликована последняя работа, где внимание авторов сконцентрируется на заместительной почечной (диализной) терапии ОПП.

Авторы данного цикла статей представляют третье поколение белорусской (И.Н. Усов – А.В. Сукало – С.В. Байко) и воронежской (В.П. Ситникова – Т.Л. Настаушева – Е.Н. Кулакова) школ детских нефрологов. Эта совместная работа – пример сотрудничества между университетами и научными школами Республики Беларусь и Российской Федерации.

Редакция заинтересована в том, чтобы на страницах журнала публиковались результаты совместных, в том числе и многоцентровых исследований, особенно если они проводятся на высоком методологическом уровне (двойные, слепые, плацебо-контролируемые и др.). Это, несомненно, будет не только представлять интерес для наших читателей, но и, конечно же, способствовать росту авторитета журнала.

Главный редактор в Беларуси
д.м.н., проф. С.В. Байко





Байко С.В.¹ ✉, Кулакова Е.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Острое повреждение почек у детей: профилактика, консервативное лечение и исходы (обзор литературы). Часть 2*

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Для цитирования: Байко С.В., Кулакова Е.Н. Острое повреждение почек у детей: профилактика, консервативное лечение и исходы (обзор литературы). Часть 2. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):168–185. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.001>

Подана: 15.03.2025

Принята: 29.05.2025

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется внезапным снижением скорости клубочковой фильтрации и диагностируется по динамике нарастания уровня креатинина в крови и/или длительности и выраженности снижения диуреза. ОПП очень часто связано с развитием краткосрочных и отдаленных неблагоприятных последствий, таких как смертность, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия. Целью данного обзора было обобщение опубликованной информации о факторах риска, профилактике, основных этапах консервативной терапии и исходах ОПП. Не существует доказанного эффективного лекарственного средства для лечения ОПП, поэтому очень важны профилактика (первичная и вторичная), мониторинг и раннее выявление патологии. Для этого необходимы мероприятия, направленные на устранение причин, приведших к ОПП, оптимизацию объема циркулирующей крови и кровообращения, коррекцию лекарственной терапии (отмена, минимизация или избегание нефротоксичных препаратов), обеспечение адекватной нутритивной поддержки. По мере прогрессирования ОПП следует профилактировать и лечить жизнеугрожающие осложнения, такие как гипергидратация, гиперкалиемия и др. С учетом высокой частоты развития долгосрочных неблагоприятных исходов требуется длительное и регулярное наблюдение за детьми, перенесшими ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, дети, факторы риска, профилактика (первичная и вторичная), консервативное лечение, исходы

* С 1-й частью статьи можно ознакомиться по ссылке: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001>

Sergey V. Baiko¹ ✉, Elena N. Kulakova²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Acute Kidney Injury in Children: Prevention, Conservative Treatment and Outcomes (A Literature Review). Part 2*

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the preparation of the article.

For citation: Baiko S., Kulakova E. Acute Kidney Injury in Children: Prevention, Conservative Treatment and Outcomes (A Literature Review). Part 2. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):168–185. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.001>

Submitted: 15.03.2025

Accepted: 29.05.2025

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is characterized by a sudden decrease in the glomerular filtration rate and is diagnosed by increasing blood creatinine levels and/or the duration and severity of the decrease in diuresis. AKI is very often associated with short-term and long-term adverse effects, such as mortality, chronic kidney disease, and arterial hypertension. The aim of the review was to summarize the published information on risk factors, prevention, main stages of conservative therapy and outcomes of AKI. There are no medicinal products with evidence-proved effectivity in AKI treatment, therefore preventing (both primary and secondary), monitoring and early detecting of the pathology are all of high importance. This requires measures aimed at eliminating causative factors that led to AKI, optimizing the volume of circulating blood and circulation, adjusting drug therapy (withdrawal, minimization or avoidance of nephrotoxic drugs), and providing an adequate nutritional support. As AKI progresses, life-threatening complications such as hyperhydration, hyperkalemia, etc. should be prevented and treated. Given the high incidence of long-term adverse outcomes, prolonged and regular monitoring of children with AKI is required.

Keywords: acute kidney injury, children, risk factors, prevention (primary and secondary), conservative treatment, outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на непрерывное совершенствование медицинской помощи, развитие острого повреждения почек (ОПП) у ребенка по-прежнему сопряжено с опасностью для его жизни, неоднозначно в плане выздоровления и дальнейшего прогноза. ОПП характеризуется внезапным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и диагностируется по динамике нарастания уровня креатинина в крови и/или

* Part 1 of the article can be found at the link: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001>

длительности и выраженности снижения диуреза [1–4]. За последние два десятилетия частота регистрации ОПП у детей значительно увеличилась благодаря внедрению стандартизированного определения ОПП, открытию новых биомаркеров, обеспечивающих его раннюю диагностику, и повышению глобальной осведомленности врачей [2–5]. Кроме того, совершенствование методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) привело к уменьшению летальности и длительности госпитализации пациентов [2, 3, 5]. В этом обзоре мы обобщаем основные публикации о факторах риска (ФР), профилактике (первичной и вторичной), консервативной терапии и исходах ОПП.

■ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ОПП

Не существует доказанного эффективного лекарственного средства для лечения ОПП, поэтому очень важны профилактика, мониторинг и раннее выявление патологии.

Меры по первичной профилактике должны проводиться до развития ОПП и включать предотвращение воздействия ФР (рис. 1) у восприимчивых пациентов [3].

Понятие о ФР, впервые возникшее в профилактической медицине, нашло широкое применение в современной клинической нефрологии, где их рассматривают не в качестве непосредственных причин повреждения почек, а как условия, способствующие реализации основных патогенетических механизмов (табл. 1) [6, 7]. К факторам высокого риска развития ОПП у новорожденных детей относятся: недоношенность и низкая масса тела при рождении, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, некротизирующий энтероколит, перинатальная асфиксия, врожденная

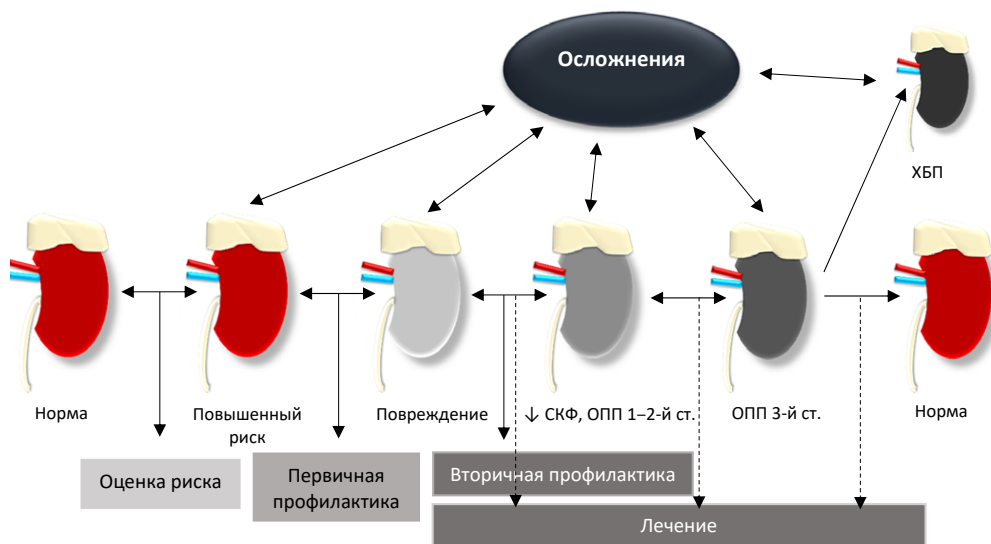


Рис. 1. Концептуальная модель ОПП (модифицировано по: [7]). СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек
Fig. 1. Conceptual model for AKI (modified by: [7])

Таблица 1
Основные факторы риска развития ОПП [7]
Table 1
Main risk factors for AKI [7]

Состояния и сопутствующие заболевания	Лекарства и другие вещества	Процедуры, вмешательства
– сепсис, – гипотензия, – гипертензия, – хроническая болезнь почек, – печеночная недостаточность, – сахарный диабет, – стеноз почечных артерий, – гиперкальциемия, – гиперурикемия, – периоперационная сердечная дисфункция, – синдром лизиса опухоли, – рабдомиолиз	– нестероидные противовоспалительные средства; – циклоспорин и такролимус; – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; – блокаторы рецепторов ангиотензина II; – йодированные рентгеноконтрастные вещества; – гидроксизилкрахмал; – аминогликозиды; – амфотерицин В	– искусственное кровообращение; – операции с пересечением аорты; – повышенное внутрибрюшное давление; – трансплантация печени; – трансплантация почки

диафрагмальная грыжа, необходимость в ЭКМО (экстракорпоральной мембранной оксигенации), в хирургических вмешательствах (на сердце, в грудной или брюшной полости), домашние роды, лечение тремя потенциально нефротоксичными препаратами [8].

В современной медицине возросла частота ятрогенных ОПП, обусловленная увеличением числа кардиохирургических вмешательств и рентгеноконтрастных процедур, что требует от врача любой специальности умения оценить функциональное состояние почек до соответствующего вмешательства и способности прогнозировать степень риска развития ОПП. Мониторинг ФР имеет значение как для профилактики, так и для диагностики уже развившегося ОПП (рис. 2). В первом случае врач, анализируя ФР и ассоциированные состояния, сначала относит пациента к группе риска по развитию ОПП. Далее он применяет стратегию диагностики в режиме ожидания, которая заключается, во-первых, в определении исходного функционального состояния почек (концентрация креатинина в крови, диурез), во-вторых, в организации динамического контроля за указанными показателями, а в-третьих, в использовании биомаркеров в качестве наиболее ранних диагностических тестов при ОПП. Во втором случае (рис. 2), когда врач диагностирует ОПП, анализ ФР и ассоциированных состояний помогает ему более точно оценить преморбидный фон пациента, разработать оптимальный план лечебных мероприятий и прогнозировать исход в каждой конкретной клинической ситуации [6].

Важная роль в оценке причин развития ОПП отводится анализу лекарственной терапии, которую получает пациент. В табл. 2 кратко представлены основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии [6].

Однако детские нефрологи часто оказываются вовлеченными в лечение пациентов после манифестации ОПП. В исследовании K.J. Downes и соавт. было показано, что ежедневное, а не по усмотрению лечащего врача мониторирование уровня креатинина в крови у детей с муковисцидозом при обострении бронхолегочного процесса и терапии аминогликозидами приводило к повышению частоты регистрации ОПП [9].

Таблица 2
Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии [6]
Table 2
Main mechanisms of drug-induced AKI [6]

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатин, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет натрия, ингибиторы кальциневрина
Повреждение эндотелия микрососудов, развитие тромботической микроангиопатии	Ингибиторы кальциневрина, митомицин С, хинин, тиклопидин, клопидогрел, конъюгированные эстрогены, блокаторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)
Ишемия и снижение скорости клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции afferent arteriole	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальциневрина
Ишемия и снижение скорости клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации efferent arteriole	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Сульфониламиды, триамтерен, ацикловир, метотрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально – любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы VEGF
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кетамин, бензодиазепины, дифенгидрамин, трициклические антидепрессанты

Потенциальные преимущества тщательного мониторингирования функции почек включают более раннюю диагностику ОПП, своевременную коррекцию инфузионной терапии (для исключения гипергидратации), отмену нефротоксичных лекарственных средств и контроль за другими ФР, что может предотвратить развитие и прогрессирование ОПП.

Меры по вторичной профилактике (по предотвращению прогрессирования) играют важную роль в лечении ОПП (рис. 1, 2). Экспертами Acute Disease Quality Initiative (Инициативы по качеству лечения острого заболевания) на 22-й конференции были предложены несколько руководств и рекомендаций по первичной и вторичной профилактике ОПП, которые кратко представлены на рис. 2 [3, 10].

Проверенные меры профилактики ОПП включают интенсивное введение жидкости пациентам с дегидратацией и высоким риском развития ОПП, предотвращение гипотонии у детей в критических состояниях с присоединением инотропной поддержки, тщательный мониторинг функции почек и концентрации лекарств в крови в случае применения нефротоксичных препаратов (при возможности) [1].

■ **КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПП**

Лечение ОПП включает консервативное ведение пациента и проведение ЗПТ. Консервативная терапия осуществляется на всех стадиях ОПП, а при прогрессировании ОПП до 3-й стадии и присоединении экстраренальных системных осложнений может возникнуть необходимость в ЗПТ.

Основные лечебно-профилактические мероприятия у пациентов с ОПП включают: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных этиологических факторов (преренальных, постренальных, ренальных); 2) контроль за гидробалансом и его коррекцию; 3) восстановление нарушенных гомеостатических

функций почек (электролитного баланса и кислотно-основного состояния, артериальной гипертензии (АГ) и др.); 4) пересмотр стратегии использования нефротоксических препаратов и дозирования других лекарственных средств в зависимости от степени снижения СКФ; 5) обеспечение адекватной нутритивной поддержки [11].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Есть ли у пациента факторы риска развития ОПП:

- 1) на момент госпитализации в клинику;
- 2) при каждом изменении клинического статуса в больнице.

Сопутствующие заболевания и состояния	Заболевания и состояния	Симптомы и проявления
- ХБП; - сахарный диабет; - заболевания сердца и печени; - недоношенность; - прием нефротоксинов; - в анамнезе: трансплантация солидных органов или стволовых клеток, ОПП	- сепсис; - рабдомиолиз; - опухоли; - нахождение в реанимации; - непосредственно после операции на сердце или после трансплантации	- гипотензия; - гипертензия с гипергидратацией; - олигурия; - симптомы обструкции мочевых путей; - проявления васкулитов, заболеваний печени, почек

- 1. **Обязательная оценка и мониторинг:** уровня креатинина в крови, общего анализа мочи, почасового диуреза, при необходимости других исследований (например, УЗИ почек и мочевого пузыря и др.).
- 2. **Уменьшение влияния модифицируемых факторов риска:** отменить/минимизировать использование нефротоксических препаратов или избегать его, оптимизировать гемодинамику/гидробаланс, лечить сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет, ХБП и др.).

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

(пациент развил ОПП)

Общие цели: достичь выздоровления с возвращением к исходным функциям почек:

- 1) за наиболее короткий промежуток времени; 2) с минимальными осложнениями.

Идентифицировать/оценить:	Мероприятия:
- причину ОПП; - тяжесть ОПП; - осложнения ОПП; - гемодинамику/гидробаланс; - прием нефротоксинов	- лечить патологию, приведшую к ОПП; - усилить мониторинг уровня креатинина в крови и почасового диуреза; - лечить и мониторировать осложнения ОПП (например, гиперкалиемию и др.); - оптимизировать гемодинамику/гидробаланс; - остановить/минимизировать использование или избегать нефротоксических препаратов

Рис. 2. Клинический подход к первичной и вторичной профилактике госпитального ОПП у детей (модифицировано по: [3])
Fig. 2. Clinical approach to primary and secondary prevention of hospital-acquired AKI in children (modified from: [3])

Лечение заболеваний и состояний, приведших к ОПП

У детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями с развитием дегидратации различной степени адекватная инфузионная терапия может как профилактировать, так и лечить преренальное ОПП [4]. При сепсисе своевременное назначение антибиотиков играет ключевую роль в предотвращении прогрессирования патологического процесса. Неотъемлемыми составляющими реанимационных мероприятий при лечении септического шока (СШ) и других его видов являются высокообъемная инфузионная терапия и применение вазопрессорных препаратов. Постановка уретрального катетера или наложение цистостомы минимизируют почечное повреждение при клапанах задней уретры у младенцев, а двусторонняя нефростомия – при полной обструкции (конкрементами, сгустками крови и т. д.) обоих мочеточников. Пульс-терапия глюкокортикостероидами и использование других иммуносупрессивных препаратов необходимы в лечении системных заболеваний (васкулитов, люпус-нефрита и др.), сопровождающихся ОПП. В то время как у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), ассоциированным с шига-токсином *E. coli*, достаточно поддерживающей терапии, при атипичном ГУС назначение комPLEMENT-блокирующей терапии (экулизумаба) будет определять течение и исход не только самого заболевания, но и ОПП.

Оптимизация гидробаланса: исключение гипо- и гиперволемии

При наличии гиповолемии и вне зависимости от наличия или отсутствия критериев ОПП необходимо принять срочные меры к восстановлению объема циркулирующей крови (ОЦК), не дожидаясь завершения диагностики ОПП [11]. Гиповолемия приводит к гипоперфузии почек со снижением СКФ и, как правило, успешно восстанавливается после внутривенного (в/в) введения кристаллоидов [4]. В ряде случаев при диагностике ОПП (на фоне сердечной недостаточности, нефротического синдрома и т. д.) следует ограничивать поступление жидкости, чтобы предотвратить развитие гипергидратации. Таким образом, объем поступающей в организм ребенка с ОПП жидкости определяется индивидуальной клинической ситуацией.

Что касается выбора инфузионного раствора для экстренного восполнения ОЦК при дегидратации, исследования показали лучшие результаты лечения при использовании физиологического раствора (0,9% раствора NaCl) в сравнении с коллоидными растворами на основе гидроксиэтилкрахмала [12, 13]. Тип используемых кристаллоидов также может влиять на гемодинамику почек. Например, наблюдается значительное снижение кровотока в почечной артерии и перфузии коркового вещества при использовании 0,9% раствора NaCl (содержит нефизиологическую концентрацию хлоридов – 154 ммоль/л) по сравнению с хлорид-рестриктивными жидкостями (Рингера лактатом, концентрация хлоридов – 112 ммоль/л). Действительно, избыточная доставка хлорида в *macula densa* может активировать тубуло-гломерулярную обратную связь, вызывая сужение почечных сосудов и снижение СКФ [3]. Однако, по результатам ряда рандомизированных проспективных исследований, у некритических пациентов не удалось доказать преимущества сбалансированных растворов (Рингера лактата и др.) по сравнению с 0,9% раствором NaCl [14, 15].

У пациентов с олигоанурией после достижения эувolemии суточный объем инфузионной терапии рассчитывается следующим образом: 400 мл/м² поверхности тела (неощутимые потери) плюс диурез за предыдущие сутки плюс текущие

патологические потери. Неощутимые потери замещаются инфузией 5–10% раствора глюкозы, а диурез и экстраренальные потери – 0,9% раствором NaCl [16]. У детей с гипергидратацией следует ограничить потребление жидкости и рассмотреть необходимость применения диуретиков (например, фуросемида) [17].

Согласно рекомендациям Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов России [18] и международным рекомендациям [19], у детей с сепсисом и СШ инфузионная терапия в течение первого часа после постановки диагноза СШ проводится в объеме не более 40 мл/кг (5–10 мл/кг на одно болюсное введение) при возможности оценки показателей центральной гемодинамики и отсутствии клинической картины перегрузки жидкостью. Для лечения сепсиса и СШ следует использовать инфузионную терапию сбалансированными кристаллоидами, а не 0,9% раствором NaCl; не исключается применение альбумина как элемента терапии эндотелиальной дисфункции, а коллоидов на основе гидроксиэтилкрахмалов следует избегать. У этой категории пациентов необходимо поддерживать среднее артериальное давление (АД) на уровне 50-го перцентиля и выше для соответствующего возраста, а после 12 лет – >65 мм рт. ст. После волемической нагрузки и при отсутствии стабилизации гемодинамики для обеспечения адекватного почечного кровотока следует рассмотреть возможность применения вазопрессоров (норадреналин является препаратом первой линии). Раннее назначение норадреналина снижает потребность в волемической нагрузке и уменьшает продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [20].

Коррекция нарушений электролитного и кислотно-щелочного баланса

В зависимости от основной причины ОПП, сопутствующих заболеваний, а также стадии ОПП и наличия либо отсутствия олигоанурии, будет выявляться тот или иной дисбаланс электролитов крови. Эти изменения, как правило, протекают бессимптомно и требуют регулярного мониторинга биохимического анализа крови. У детей с олигоанурическим ОПП при отсутствии значимой гипокалиемии или гипофосфатемии необходимо отменить все препараты калия и фосфора в/в и per os, ограничить прием продуктов, богатых калием. Потребление натрия также следует ограничить до 2–3 ммоль/кг/день для предотвращения задержки натрия и жидкости, развития и ухудшения течения АГ. На стадии полиурического ОПП иногда отмечаются существенные потери электролитов (фосфора, натрия, магния и др.), восполнение которых может основываться на мониторинге электролитов плазмы и мочи [2].

Гиперкалиемия – это самое опасное и угрожающее жизни осложнение ОПП, которое может привести к сердечной аритмии и внезапной смерти. Симптомы неспецифичны и могут включать недомогание, тошноту и мышечную слабость. Электрокардиографические (ЭКГ) изменения следует искать у всех пациентов с подозрением на гиперкалиемию. Основными ЭКГ-признаками, возникающими по мере нарастания гиперкалиемии, являются следующие: высокие заостренные зубцы Т, удлинённый интервал PR, уплощенные зубцы Р, расширенный комплекс QRS, желудочковая тахикардия и фибрилляция [2].

В случае острой гиперкалиемии лечение зависит от уровня калия, а также от ЭКГ-изменений [21]. Вся терапию можно разделить на следующие категории: стабилизация мембран кардиомиоцитов и минимизация риска аритмии (соли кальция), устранение источников поступления калия (диета, зондовое и парентеральное питание, инфузионные растворы, лекарственные средства), перемещение калия из сосудистого

русла внутрь клеток (бета-агонисты, инфузии глюкозы с инсулином, гидрокарбоната натрия (NaHCO_3)), снижение общей нагрузки калием в организме за счет выведения калия через желудочно-кишечный тракт (ионообменные смолы) и почки (фуросемид).

Неотложные мероприятия включают [21, 22]:

- ингаляцию сальбутамола с использованием небулайзера: новорожденные – 0,4 мг; от 1 месяца до 4 лет – 2,5 мг; 5–11 лет – 2,5–5,0 мг; 12–17 лет – 5,0 мг; возможно использование аэрозоля для ингаляций у детей 5–17 лет – 100–200 мкг трижды с интервалом 20 минут;
- в/в введение 10% раствора кальция глюконата 0,5 мл/кг за 10–20 минут (максимально 20 мл на введение);
- инфузия 10% раствора глюкозы 0,5 г/кг (5 мл/кг) с аналоговым инсулином (0,1 Ед/кг, max 10 Ед) за 30–60 минут;
- инфузия NaHCO_3 в дозе 1 ммоль/кг (max 50 ммоль) в/в за 30–60 минут при наличии метаболического ацидоза;
- фуросемид 0,5–1 мг/кг (max 40 мг) в/в или 1–2 мг/кг (max 80 мг) внутрь у детей с сохранным диурезом;
- ионообменные смолы (кальция или натрия полистиролсульфонат) 1 г/кг внутрь или ректально (max 30 г внутрь, 30–50 г ректально).

Консервативная терапия гиперкалиемии носит временный характер, особенно у пациентов с олигоанурией, поэтому с момента начала ее проведения необходимо осуществлять подготовку к гемодиализу (метод выбора) или другим методам ЗПТ.

Гипонатриемия при олигоанурии чаще не требует коррекции натрием, так как обусловлена избыточным количеством гипотонических жидкостей (гипонатриемия разведения). Коррекция может быть достигнута за счет ограничения жидкости. Однако, если появляется неврологическая симптоматика в виде судорог или нарушения сознания на фоне крайне низкой концентрации натрия сыворотки крови (<120 ммоль/л), то необходима срочная частичная коррекция его уровня с помощью инфузии гипертонического раствора натрия хлорида [7].

Метаболический ацидоз с высоким анионным промежутком является частым осложнением тяжелого ОПП. Введение NaHCO_3 следует начинать только в опасных для жизни ситуациях, когда респираторная компенсация недостаточна или ацидоз способствует ухудшению гиперкалиемии. В случаях тяжелого или прогрессирующего ацидоза после шока, серьезных инфекций или других гиперкатаболических состояний может потребоваться дополнительная инфузия NaHCO_3 для коррекции и поддержания артериального pH более 7,2 (до стабилизации состояния пациента на фоне терапии основного заболевания). Однако в большинстве клинических ситуаций детям с уровнем бикарбоната сыворотки более 14 ммоль/л и с артериальным pH более 7,2 в/в введение NaHCO_3 не требуется. Чрезмерное использование NaHCO_3 при ОПП может спровоцировать гипокальциемию и гипернатриемию [2].

Гиперфосфатемия нередко встречается при ОПП и обычно вызвана снижением экскреции фосфора почками, а также его высвобождением из-за рабдомиолиза или синдрома лизиса опухоли (СЛО). По мере повышения уровня фосфора развивается гипокальциемия со снижением общего кальция до 1,75–2,0 ммоль/л. Другими причинами гипокальциемии при ОПП являются резистентность костной ткани к паратиреоидному гормону (ПТГ) и низкая продукция кальцитриола. Поскольку гиперфосфатемия, вызванная пероральными фосфорсодержащими препаратами и СЛО,

может вызвать ОПП, следует избегать тяжелой гиперфосфатемии, чтобы предотвратить почечное повреждение. В этой ситуации можно использовать фосфатсвязывающие препараты (карбонат кальция, севеламер и др.). Если наблюдается симптоматическая гипокальциемия или гемодинамическая нестабильность, то потребуется в/в инфузия 10% раствора глюконата кальция. Гиперкальциемия редко встречается при ОПП и обычно наблюдается в фазе восстановления у пациентов с рабдомиолизом, когда кальций высвобождается из кальцийсодержащих комплексов в мышцах. Кроме того, когда выработка кальцитриола восстанавливается на фоне разрешения ОПП, можно наблюдать повышенную чувствительность рецепторов к ПТГ. Гиперкальциемия в этой ситуации не требует какого-либо лечения. Легкая гипермагниемия может встречаться при ОПП и обычно не имеет клинических последствий [2].

Выявление и лечение артериальной гипертензии

Повышение АД у пациентов с ОПП в основном обусловлено перегрузкой жидкостью и/или активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [23, 24]. АГ у детей определяется как стойкое повышение систолического и/или диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного пола, возраста и длины тела пациента [24]. Гипертонический криз (ГК) – это внезапное резкое повышение АД (как правило, выше уровня, соответствующего АГ 2-й степени), сопровождающееся ухудшением состояния ребенка. Нет абсолютного порога АД для определения ГК. Руководство Европейского общества гипертензии предполагает, что превышение на 20% выше критерия АГ 2-й степени может указывать на критическую точку для диагностики тяжелого ГК у детей [25]. Согласно принципам, опубликованным Американской академией педиатрии, клиницисты должны беспокоиться о риске поражения органов-мишеней, когда АД ребенка превышает на 30 мм рт. ст. 95-й перцентиль для данного пола, возраста и длины тела пациента [24]. Лекарственная терапия ГК у детей [22] представлена в табл. 3.

Таблица 3
Лекарственные препараты для неотложной терапии гипертензивного криза
Table 3
Medicinal products in hypertensive crisis emergency therapy

Препарат	Режим дозирования
Нифедипин*	Перорально (сублингвально или внутрь): по 0,1–0,25 мг/кг (максимальная разовая доза – 10 мг) 2–4 раза в сутки (максимально от 3 мг/кг в сутки до 90 мг в сутки)
Эналаприл*	В/в: разовая доза 0,005–0,01 мг/кг на введение, максимальная доза 1,25 мг/доза. Примечание: с осторожностью при почечной недостаточности
Клонидин*	Внутрь: 0,5–1 мкг/кг до максимальной суммарной дозы 25 мкг/кг в сутки (1,2 мг в сутки) В/в, не менее чем за 15 минут: у пациентов <12 лет разовая доза 2–5 мкг/кг на введение (максимально 300 мкг/доза) 3–4 раза в сутки, у пациентов ≥12 лет 0,1 мг 2 раза в сутки, при необходимости повышение на 0,1 мг в сутки до 0,4 мг 2 раза в сутки
Нитропруссид натрия*	В/в титрование: 0,5–0,8 мкг/кг в минуту (доза может быть доведена до 8 мкг/кг в минуту). Примечание: при инфузии более 72 часов или снижении функции почек требуется контроль за уровнями тиоцианата в крови
Урапидил*	В/в: начальная доза 0,5–4 мг/кг в час, поддерживающая – 0,2–2 мг/кг в час

Примечание: * противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка (родителей, усыновителей и т. д.). При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза – риск.

Плановая терапия АГ у детей с ОПП, как правило, включает блокаторы кальциевых каналов и, при недостаточности эффекта, бета-адреноблокаторы и/или периферические антиадренергические препараты. При сохранном диурезе могут назначаться

Таблица 4
Лекарственные препараты для плановой терапии артериальной гипертензии
Table 4
Medicinal products for planned therapy of arterial hypertension

Класс лекарственного средства	Название	Начальная доза	Кратность в сутки	Максимальная (max) доза*
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин***	0,1 мг/кг/сут	1	0,6 мг/кг/сут (max 10 мг в сут.)
	Нифедипин***	0,25–0,5 мг/кг/сут	1–2	3 мг/кг/сут (max 120 мг в сут.)
Бета-адрено-блокаторы	Карведилол***	0,05 мг/кг/доза (до 6,25 мг в сут.)	2	0,7 мг/кг/сут (max 25 мг в сут.)
	Атенолол***	0,5–1 мг/кг/сут	1–2	2 мг/кг/сут (max 100 мг в сут.)
	Бисопролол***	2,5 мг в сут.	1	10 мг в сут.
	Метопролол***	0,5–1 мг/кг в сут.	1–2	2 мг/кг/сут (max 200 мг в сут.)
	Пропранолол***	1 мг/кг в сут.	2–3	4 мг/кг в сут. (max 320 мг в сут.)
Антиадренергические	Доксазозин***	0,5–1 мг в сут.	1	4 мг в сут.
БРА**	Кандесартан***	1–5 лет: 0,2 мг/кг/сут; 6–17 лет (масса тела <50 кг): 4–8 мг в сут.; 6–17 лет (масса тела ≥50 кг): 8–16 мг в сут.	1	1–5 лет: max 0,4 мг/кг/сут; 6–17 лет: max 32 мг в сут.
	Лозартан***	6–17 лет (масса тела 20–49 кг): 0,7 мг/кг/сут; 6–17 лет (масса тела ≥50 кг): 50 мг в сут.	1–2	6–17 лет (масса тела 20–49 кг): max 50 мг в сут.; 6–17 лет (масса тела ≥50 кг): 1,4 мг/кг/сут (max 100 мг в сут.)
	Валсартан***	1,3 мг/кг/сут (до 40 мг в сут.)	1	2,5 мг/кг/сут (max 320 мг в сут.)
иАПФ**	Каптоприл***	0,3–0,5 мг/кг/доза	2–3	6 мг/кг/сут (max 450 мг в сут.)
	Эналаприл***	0,1 мг/кг/сут	1–2	0,6 мг/кг/сут (max 40 мг в сутки)
	Лизиноприл***	0,07 мг/кг/сут (max 5 мг/доза)	1	0,6 мг/кг в сут. (max 6–11 лет – 40 мг в сут., 12–17 лет – 80 мг в сут.)
	Фозиноприл***	0,1 мг/кг/сут	1	0,6 мг/кг/сут (max 40 мг в сут.)
	Рамиприл***	1,25–2,5 мг в сут.	1	6 мг/м ² /сут (max 20 мг в сут.)
Диуретики	Фуросемид	0,5–2 мг/кг/доза	1–2	6 мг/кг/сут
	Гидрохлоротиазид	0,5–1 мг/кг/сут	1	3 мг/кг/сут (max 50 мг в сут.)
	Спиронолактон	1 мг/кг/сут	1–2	3,3 мг/кг/сут (max 100 мг в сут.)

Примечания: * максимально разрешенные дозы для взрослых пациентов; ** с осторожностью применяются у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²; *** противопоказаны у лиц младше 18 лет в связи с неустановленной эффективностью и безопасностью, но с учетом международного клинического опыта применения могут назначаться после получения информированного согласия законных представителей ребенка (родителей, усыновителей и т. д.). При отсутствии законных представителей ребенка такое решение может быть принято консилиумом врачей-специалистов с обоснованием польза – риск. ЛС – лекарственное средство; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

диуретики (при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² эффективен только фуросемид). В острый период ОПП на фоне азотемии и олигоанурии не рекомендуется прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [1]. Перечень лекарственных средств, их дозирование и кратность введения для планового лечения АГ [22] представлены в табл. 4.

Исключение нефротоксичных препаратов и коррекция дозы лекарственных средств

У всех детей с ОПП необходимо проанализировать список получаемых лекарственных средств на предмет выявления нефротоксичных препаратов (табл. 2), которые следует отменить или заменить на менее токсичные [22]. Если использование этих препаратов обосновано, их дозировку или интервал приема следует скорректировать для снижения почечной токсичности. Например, однократная суточная доза аминогликозида менее нефротоксична, чем другие схемы [12]. Если имеется возможность определения концентрации лекарственных средств в крови, то необходимо скорректировать их дозу так, чтобы добиться минимального, но эффективного уровня. Контрастные вещества, используемые для ангиографии и компьютерной томографии, также нефротоксичны. Пациенты с ХБП, сахарным диабетом, недостаточным ОЦК и те, кто принимает нестероидные противовоспалительные препараты, подвержены риску контраст-индуцированного ОПП (КИ ОПП). Дозировка контраста, тип и неоднократное введение повышают риск этого состояния. Для предотвращения КИ ОПП рекомендуется минимизация объема, использование нейодированных низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных веществ. Кроме того, нефротоксичные лекарственные средства следует отменить не менее чем за 24 часа до процедуры [1]. Профилактические меры включают в/в введение 0,9% раствора NaCl со скоростью 1 мл/кг/ч за 12 часов до и 6 часов после процедуры или 3 мл/кг/ч за 1 час до и 1 мл/кг/ч в течение 6 часов после введения контрастного вещества [1, 26, 27]. Ранее было рекомендовано использование N-ацетилцистеина у пациентов с повышенным риском КИ ОПП [1], однако, по результатам последующих рандомизированных контролируемых исследований, его профилактирующий эффект не был доказан [28].

Кроме того, следует избегать или корректировать дозу лекарств, имеющих преимущественно почечный путь выведения из организма и накапливающихся в крови по мере снижения СКФ, в частности у детей со 2-й или 3-й стадией ОПП [29, 30].

Использование других фармакологических средств для профилактики и лечения ОПП

За последние несколько десятилетий изменилось мнение и подходы к назначению некоторых лекарственных средств, таких как петлевые диуретики, маннитол, малые дозы дофамина, фенолдопам, предсердный натрийуретический пептид, N-ацетилцистеин и метилксантины, для профилактики и лечения ОПП.

Петлевые диуретики, такие как фуросемид, вызывают форсированный диурез, снижая активный транспорт натрия в толстой восходящей части петли Генле. Последующее снижение потребности в энергии может защитить клетки канальцев в условиях энергетического дефицита. Однако имеющиеся данные клинических исследований у взрослых не подтверждают рациональность рутинного использования диуретиков в качестве профилактики ОПП [30]. Было обнаружено, что у детей

в критическом состоянии фуросемид является наиболее распространенным нефротоксином, и его введение связано с двукратным увеличением скорректированного риска развития ОПП [31]. Рабочей группой экспертов KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) не рекомендуется назначение диуретиков для профилактики и лечения ОПП, за исключением терапии пациентов с гипергидратацией. Также не следует их назначать для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ [1]. Если у пациента сохраняется олигурия более 24 часов, или анурия более 12 часов на фоне использования фуросемида (максимальная суточная доза 10 мг/кг/сут), или была начата ЗПТ, то диуретик следует отменить.

Экспериментальные исследования показывают, что маннитол обладает нефропротективными свойствами, усиливая диурез (что снижает риск образования внутриканальцевых цилиндров) и действуя как акцептор свободных радикалов (тем самым минимизируя повреждение клеток). Однако его использование на фоне олигоанурии может быть небезопасным и привести к увеличению внутрисосудистого объема, гиперосмолярности и отеку легких. Его применение для профилактики и лечения ОПП не рекомендуется [30].

Использование малой почечной дозы в/в инотропного препарата дофамина (0,5–3 мкг/кг/мин) распространено в отделениях интенсивной терапии из-за его почечного вазодилатирующего и натрийуретического действия. Однако проспективные рандомизированные исследования у взрослых пациентов с риском ОПП не показали его нефропротективного эффекта [32, 33]. Существуют риски, связанные даже с малой дозой дофамина, включая тахикардию, аритмии, а также ишемию миокарда, кишечника и почек. Поэтому рутинное использование дофамина для профилактики и лечения ОПП не рекомендуется [30, 34].

Фенолдопам – это мощный короткодействующий селективный агонист дофаминовых D-1-рецепторов, который увеличивает почечный кровоток и натрийурез, снижает системное сосудистое сопротивление. Опыт применения фенолдопама в педиатрической практике ограничен. Одноцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения, выявило значительное снижение уровня маркера почечного повреждения NGAL в моче в конце операции и через 12 часов в группе, получавшей фенолдопам [35]. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения данного эффекта, прежде чем рекомендовать этот препарат для профилактики ОПП в плановом порядке.

Метилксантины являются антагонистами аденозина, которые действуют через рецепторы A1 и A2A в почках. Предыдущие клинические исследования с использованием цитрата кофеина, теофиллина или аминофиллина показали, что метилксантины могут предотвращать ОПП и улучшать функцию почек у особых групп новорожденных и младенцев с высоким риском, включая тех, у кого была перинатальная гипоксия/ишемия или недоношенность, а также после кардиохирургических вмешательств [30]. В недавнем многоцентровом исследовании назначение кофеина недоношенным новорожденным было связано со снижением частоты и тяжести ОПП. В этом ретроспективном анализе на каждые 4,3 новорожденных, подвергшихся воздействию кофеина, был предотвращен один случай ОПП [36, 37]. В двух систематических обзорах установлено, что использование теофиллина или аминофиллина для

предотвращения ОПП у новорожденных с асфиксией снижает частоту ОПП на 60% и значительно улучшает баланс жидкости без увеличения риска осложнений [38, 39]. Следует отметить, что теофиллин имеет широкую вариабельность метаболизма и узкое терапевтическое окно, поэтому рекомендуется контролировать его уровень в крови, чтобы избежать токсичности [30].

Некоторые фармакологические препараты, такие как блокаторы кальциевых каналов и N-ацетилцистеин, не доказали своего благоприятного влияния на течение и исходы ОПП у взрослых [40, 41]. В одном исследовании было показано, что неситритид (человеческий натрийуретический пептид) может улучшать почечную гемодинамику и увеличивать диурез после операции на сердце [42]. Однако клинические испытания большинства этих препаратов не проводились в педиатрической популяции.

Нутритивная поддержка

Дети с ОПП находятся в гиперкатаболическом состоянии и должны получать нутритивную поддержку для обеспечения полноценного поступления калорий, белков и микроэлементов [30]. Цели питания включают сохранение мышечной массы тела и предотвращение метаболических расстройств [43]. Если пероральный прием не может удовлетворить потребности в питании, то необходимо дополнительное энтеральное и/или парентеральное питание. Энтеральное питание является предпочтительным, учитывая простоту введения и низкие риски инфицирования. Полное или частичное парентеральное питание следует использовать в случае дисфункции желудочно-кишечного тракта и невозможности адекватного перорального либо зондового поступления пищи [44, 45].

Детям с ОПП требуется повышенное потребление белка, особенно на ЗПТ [43]. Адекватное потребление калорий необходимо для предотвращения гиперкатаболизма, стимулирования синтеза белка и компенсации теплозависимых потерь калорий [44].

В первый день поступления в клинику следует отказаться от назначения жидкостей, содержащих белки (энтерально и парантерально), в это время обеспечение суточного калоража питания может быть недостижимо из-за ограничения потребления жидкости. В последующие дни количество потребляемого белка определяется уровнем мочевины в крови: >40 ммоль/л – безбелковое высококалорийное питание; 30–40 ммоль/л – 0,5 г/кг сухого веса в сутки; 20–30 ммоль/л – 1 г/кг сухого веса в сутки; <20 ммоль/л – согласно рекомендациям [17, 22]: 0–6 месяцев – 95–115 ккал/кг / 1,5–2,0 г/кг; 6–12 месяцев – 95 ккал/кг / 1,5–1,6 г/кг; 1–3 года – 95 ккал/кг / 1,1 г/кг; 4–6 лет – 90 ккал/кг / 1,1 г/кг; 7–10 лет – 1740 ккал ♀ и 1970 ккал ♂ / 28 г в сутки; 11–14 лет – 1845 ккал ♀ и 2220 ккал ♂ / 42 г в сутки; 15–18 лет – 2110 ккал ♀ и 2755 ккал ♂ / 45 г ♀ и 55 г ♂ в сутки.

Уровни витамина С и других водорастворимых витаминов, включая тиамин и фолиевую кислоту, могут быть низкими у пациентов с ОПП [45]. Использование ЗПТ может усугубить потери макро- и микроэлементов из-за очень эффективного удаления веществ с малой молекулярной массой, что требует их возмещения [46].

Стрессовая гипергликемия нередко диагностируется у тяжелобольных детей [47]. В нескольких исследованиях изучалось влияние консервативной и интенсивной инсулинотерапии на летальность, а также влияние гликемического контроля

на частоту ОПП [48, 49]. Строгий гликемический контроль сопровождался снижением частоты ОПП у взрослых [50]. Рекомендуется использование инсулина для коррекции гипергликемии при ОПП и достижение целевых уровней глюкозы крови от 6,1 до 8,3 ммоль/л [1, 30].

■ ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ ОПП

ОПП у детей имеет серьезные как краткосрочные, так и долгосрочные последствия. Возникновение ОПП в условиях стационара является независимым фактором риска летальности, длительности нахождения в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и на ИВЛ [51–54]. Исход зависит от этиологии, возраста ребенка, сопутствующих заболеваний, своевременности диагностики и вариантов лечения ОПП. Летальность у детей с ОПП, нуждавшихся в ЗПТ, особенно у младенцев и пациентов с полиорганной недостаточностью, составляет от 30 до 70% [55]. Даже начальные стадии ОПП (1-я и 2-я) ассоциированы с повышенной летальностью, независимо от тяжести основного заболевания [51, 56, 57]. Более поздние многонациональные исследования выявили обнадеживающее снижение внутрибольничной летальности. По данным исследования AWARE (среди детей в критическом состоянии) [52], а также исследования AWAKEN (среди новорожденных) [58], установлена госпитальная летальность при ОПП примерно 10%. Однако в исследовании Global Snapshot у детей из стран с низким уровнем дохода сохраняется высокий уровень летальности (20%) по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (1,2%) [59].

В экспериментальных моделях на животных выявлены тесные связи между ОПП и ХБП, которые включают наличие молекулярных и клеточных маркеров фиброза и снижение массы действующих нефронов вследствие гиперфильтрационного повреждения [60, 61]. У взрослых пациентов даже ОПП 1-й стадии является фактором риска развития в отдаленном периоде ХБП и смертности [62–64]. В ряде одноцентровых исследований у детей, наблюдавшихся после ОПП, выявлена более высокая частота развития ХБП и АГ в сравнении с общей детской популяцией [3]. По результатам ретроспективного исследования, включавшего около 2500 детей, поступивших в ОИТР, установлена тесная связь ОПП со смертностью, повышенной нагрузкой на органы здравоохранения (количество госпитализаций и визитов к врачу), развитием ХБП и АГ в течение 5 лет после выписки из больницы [65–68]. Анализ двух групп детей отделения реанимации с ОПП и без него выявил связь ОПП 2–3-й ст. с риском развития ХБП или предгипертензии в 4,5 раза при 6-летнем наблюдении [69]. По данным S. Menon и соавт., ХБП диагностировалась к 6-му месяцу наблюдения у 70% детей, перенесших ОПП без госпитализации в ОИТР и подвергшихся воздействию нефротоксинов [70]. Долгосрочные исходы ОПП после кардиохирургических вмешательств противоречивы [71–73]. В двух многоцентровых исследованиях обнаружена высокая распространенность АГ и ХБП (примерно 15–20%) у детей в течение 4–5 лет после операции на сердце при отсутствии связи этих исходов с послеоперационным ОПП [71, 72]. По другим данным, 5-летняя частота ХБП после кардиохирургических операций составляла 12% и 3% у пациентов с ОПП и без него соответственно [73]. У детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, ОПП также было связано с развитием ХБП и АГ спустя 30 лет [74, 75].

Таким образом, с учетом высоких рисков развития долгосрочных неблагоприятных исходов ОПП необходимо длительное и регулярное наблюдение за пациентами

после выписки из стационара. Согласно рекомендациям KDIGO, пациентам с ОПП следует проводить дообследование через три месяца после выписки из стационара для оценки следующих исходов: выздоровления, развития ХБП, АГ или других патологических состояний [1]. Консенсусный документ 22-й конференции Acute Disease Quality Initiative также содержит рекомендации по долгосрочному наблюдению взрослых пациентов после ОПП [10]. В будущем, вероятно, будет разработан подход, ориентированный на детей. Большинство исследователей рекомендуют наблюдение за детьми после перенесенного ОПП до 18-летнего возраста. В клиническом протоколе в качестве примера представлен объем обследования и частота визитов к врачу у детей после перенесенного ГУС и ОПП [22].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПП признается на международном уровне как общая и важная проблема с потенциально длительным негативным воздействием на функцию не только почек, но и других органов и систем.

Продолжаются многочисленные исследования по изучению различных аспектов ОПП. Постепенное открытие всех элементов патогенеза повреждения и потенциальных механизмов восстановления дает надежду, что новая патогенетическая терапия, наряду с последующими достижениями в поддерживающей терапии, существенно улучшат выживаемость и исходы ОПП. Четкое понимание этиологии и патогенеза ОПП у конкретного ребенка должно помочь в принятии клинического решения о том, когда следует начать терапию и какое вмешательство, скорее всего, принесет пользу пациенту.

С учетом высокой частоты развития долгосрочных неблагоприятных исходов требуется длительное и регулярное наблюдение за детьми, перенесшими ОПП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2(1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
2. Devarajan P, Goldstein SL. (2017) Acute kidney injury. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Taylor & Francis Group, LLC, CRC Press.
3. Zappitelli M, Goldstein SL, Ricci Z. (2022) Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Children. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, et al. (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52719-8_57
4. Baiko S, Kulakova E. Acute Kidney Injury in Children: Definition, Classification, Epidemiology, Diagnosis (A Literature Review). Part 1. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(3):374–395. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.3.001> (in Russ.)
5. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, et al. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022;91(1):44–55. doi: 10.1038/s41390-021-01452-3
6. Smirnov AV, Romyantsev ASH on behalf of the working group. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):67–95. (in Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
7. Bouchard J, Macedo E. (2024) Prevention and Nondialytic Management of Acute Kidney Injury. In: Floege J, Marcello Tonelli M, Johnson RJ (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 7th Ed, Elsevier, Inc.
8. Jetton JG, Vidal E. (2022) Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Neonates. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, et al. (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52719-8_125
9. Downes KJ, Rao MB, Kahill L, et al. Daily serum creatinine monitoring promotes earlier detection of acute kidney injury in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):435–441. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.005
10. Kashani K, Rosner MH, Haase M, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):941–953. doi: 10.2215/CJN.01250119
11. Smirnov AV, Romyantsev ASH on behalf of the working group. Acute kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(2):96–128. (in Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128
12. Cho MH, Kang HG. Acute kidney injury and continuous renal replacement therapy in children; what pediatricians need to know. *Korean J Pediatr*. 2018;61(11):339–47. doi: 10.3345/kjp.2018.06996
13. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD007594. doi: 10.1002/14651858.CD007594.pub3

14. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819–28. doi: 10.1056/NEJMoa1711586
15. Friederich A, Martin N, Swanson MB, et al. Normal Saline Solution and Lactated Ringer's Solution Have a Similar Effect on Quality of Recovery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2019;73(2):160–169. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.07.007
16. Sethi SK, Raina R, McCulloch M, Bunchman T.E. (eds) (2019) *Critical Care Pediatric Nephrology and Dialysis: A Practical Handbook*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2276-1>
17. Rees L, Bockenbauer D, Webb N, Punaro M. (eds) (2019) *Paediatric Nephrology*. 3rd ed. Oxford University Press: Oxford, UK.
18. Clinical guidelines "Sepsis in children". Association of pediatric anesthesiologists and resuscitators of Russia. (in Russ.) https://babyanesthesia.ru/wp-content/uploads/2021/04/KP_Cencic_13.04.2021-11.pdf
19. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52–e106. doi: 10.1097/PCC.00000000000002198
20. Ranjit S, Natraj R, Kandath SK, et al. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(10):561–569. doi: 10.4103/0972-5229.192036
21. Janjua H. Management of hyperkalemia in children. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):204–210. doi: 10.1097/MOP.0000000000001321
22. Baikov SV, Romanova ON, Kulagin AE, et al. (2025) *Diagnostics and treatment of hemolytic uremic syndrome (children's population): clinical protocol*. Minsk: Professional publications. (in Russ.) https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/KP_Диагностика_лечение_гемолитико-уремического_синдрома_д-нас_пост_М3_2024_180.pdf
23. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis*. 2020;24(1):19–26. doi: 10.3339/jkspn.2020.24.1.19
24. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [published correction appears in *Pediatrics*. 2017;140(6):e20173035. doi: 10.1542/peds.2017-3035] [published correction appears in *Pediatrics*. 2018;142(3):e20181739. doi: 10.1542/peds.2018-1739]. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
25. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank 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
26. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136–148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021
27. Chong E, Poh KK, Lu Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of Contrast-induced Nephropathy during Cardiac Catheterisation and Percutaneous Coronary Intervention (CONTRAST): A multi-centre, randomised, controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015;201:237–242. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.108
28. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603–614. doi: 10.1056/NEJMoa1710933
29. Yonekawa KE, Barreto EF, Sutherland SM (2022) Nephrotoxins. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, et al. (eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52719-8_126
30. Devarajan P. (2023) Acute Kidney Injury: Pathophysiology, Diagnosis and Prevention. In: Schaefer F, Greenbaum LA. (eds) *Pediatric Kidney Disease*. 3rd ed. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-11665-0_51
31. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, et al. Risk Factors of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):e391–e398. doi: 10.1097/PCC.0000000000000859
32. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):97–104. doi: 10.1681/ASN.V11197
33. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):510–524. doi: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010
34. Qushmag I, Cook D. Review: low-dose dopamine does not reduce mortality or need for renal replacement therapy. *ACP J Club*. 2005;143(2):42.
35. Ricci Z, Luciano R, Favia I, et al. High-dose fenoldopam reduces postoperative neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C levels in pediatric cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15(3):R160. doi: 10.1186/cc10295
36. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, et al. Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study [published correction appears in *JAMA Pediatr*. 2018;172(6):599. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1141]. *JAMA Pediatr*. 2018;172(6):e180322. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0322
37. Aithal N, Kandasamy Y. The Babyccino: The Role of Caffeine in the Prevention of Acute Kidney Injury in Neonates-A Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(5):529. doi: 10.3390/healthcare12050529
38. Bhatt GC, Gogia P, Bitzan M, et al. Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2019;104(7):670–679. doi: 10.1136/archdischild-2018-315805
39. Bellos I, Pandita A, Yachna M. Effectiveness of theophylline administration in neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(18):3080–3088. doi: 10.1080/14767058.2019.1673722
40. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(3):342–350. doi: 10.1001/jama.294.3.342
41. Piper SN, Kumble B, Maleck WH, et al. Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery [retracted in: *Can J Anaesth*. 2011;58(9):881–2. doi: 10.1007/s12630-011-9483-9]. *Can J Anaesth*. 2003;50(3):285–292. doi: 10.1007/BF03017799
42. Costello JM, Goodman DM, Green TP. A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):308–318. doi: 10.1097/01.PCC.0000224998.97784.A3
43. Fiaccadori E, Cremaschi E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(6):474–480. doi: 10.1097/MCC.0b013e328332f6b2
44. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1976–1980. doi: 10.1093/ndt/gfh956
45. Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1999;27(1):220–223. doi: 10.1097/00003246-199901000-00057
46. Nakamura AT, Btaiche IF, Pasko DA, et al. In vitro clearance of trace elements via continuous renal replacement therapy. *J Ren Nutr*. 2004;14(4):214–219.
47. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(4):375–386. doi: 10.1016/j.bpa.2009.08.005

48. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–461. doi: 10.1056/NEJMoa052521
49. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(5):480–489. doi: 10.1164/rccm.200605-665OC
50. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):571–578. doi: 10.1681/ASN.2006101091
51. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15(3):R146. doi: 10.1186/cc10269
52. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611391
53. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr*. 2013;162(1):120–7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.054
54. Wei C, Hongxia G, Hui F, et al. Impact of and risk factors for pediatric acute kidney injury defined by the pROCK criteria in a Chinese PICU population. *Pediatr Res*. 2021;89(6):1485–1491. doi: 10.1038/s41390-020-1059-3
55. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(4):732–738. doi: 10.2215/CJN.03200906
56. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028–1035. doi: 10.1038/sj.ki.5002231
57. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(3):933–939. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cd12e1
58. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184–194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
59. Macedo E, Cerdá J, Hingorani S, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: The ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196586. doi: 10.1371/journal.pone.0196586
60. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int*. 2007;72(2):151–156. doi: 10.1038/sj.ki.5002312
61. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281(5):F887–F899. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887
62. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700–R709. doi: 10.1186/cc3879
63. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, et al. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):402–409. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.06.002
64. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019;95(1):160–172. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.036
65. Hessey E, Morissette G, Lacroix J, et al. Long-term Mortality after Acute Kidney Injury in the Pediatric ICU. *Hosp Pediatr*. 2018;8(5):260–268. doi: 10.1542/hpeds.2017-0215
66. Hessey E, Perreault S, Dorais M, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Subsequent Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119880188. doi: 10.1177/2054358119880188
67. Hessey E, Perreault S, Roy L, et al. Acute kidney injury in critically ill children and 5-year hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(6):1097–1107. doi: 10.1007/s00467-020-04488-5
68. Hessey E, Morissette G, Lacroix J, et al. Healthcare Utilization after Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):685–692. doi: 10.2215/CJN.09350817
69. Benisty K, Morgan C, Hessey E, et al. Kidney and blood pressure abnormalities 6 years after acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Pediatr Res*. 2020;88(2):271–278. doi: 10.1038/s41390-019-0737-5
70. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, et al. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr*. 2014;165(3):522–7.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.058
71. Greenberg JH, Zappitelli M, Devarajan P, et al. Kidney Outcomes 5 Years after Pediatric Cardiac Surgery: The TRIBE-AKI Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(11):1071–1078. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1532
72. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, et al. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):21–29. doi: 10.2215/CJN.04240415
73. Madsen NL, Goldstein SL, Frøslev T, et al. Cardiac surgery in patients with congenital heart disease is associated with acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92(3):751–756. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.021
74. Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, et al. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(4):223–229. doi: 10.1038/sj.bmt.1705573
75. Sedhom R, Sedhom D, Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant. *Clin Nephrol*. 2018;89(6):389–402. doi: 10.5414/CN109276



Amanzholova A.^{1,2} ✉, Morenko M.¹, Baiko S.³, Nigmatullina N.⁴, Besbayeva G.²,
Khamitova Z.⁵, Zhankorazova A.⁵, Koichubayeva D.², Bekishev B.², Mustapayeva N.⁴

¹ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

² Corporate Fund University Medical Center "Heart Center", Astana, Kazakhstan

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

⁵ Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan

Risk Factors Associated with Cardiorenal Syndrome Type I in Children with Congenital Aortic Arc Pathology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Conceptualization – Amanzholova A.; methodology – Amanzholova A., Morenko M.; verification – Morenko M., Baiko S.; formal analysis – Nigmatullina N., Zhankorazova A., Khamitova Z., Mustapayeva N.; writing (original draft preparation) – Amanzholova A., Koichubayeva D.; writing (review and editing) – Bekishev B., Besbayeva G., Baiko S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Ethics statement. The study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of the Astana Medical University (Protocol No. 1234, dated December 15, 2020). Compliance with international Good Clinical Practice (GCP) standards, Joint Commission International (JCI) requirements, and Order No. 248 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (dated December 11, 2020) was ensured.

Informed consent: all participants' legal representatives provided informed consent.

Funding: nothing to declare.

Data availability: data will be available on request.

The article is published in author's edition.

For citation: Amanzholova A., Morenko M., Baiko S., Nigmatullina N., Besbayeva G., Khamitova Z., Zhankorazova A., Koichubayeva D., Bekishev B., Mustapayeva N. Risk Factors Associated with Cardiorenal Syndrome Type I in Children with Congenital Aortic Arc Pathology. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):186–195. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.002>

Submitted: 24.03.2025

Accepted: 05.06.2025

Contacts: aainamkoz7@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is one of the most serious postoperative complications in neonates undergoing surgical correction of congenital heart defects (CHD). Its development significantly worsens prognosis, increasing the incidence of complications and mortality. A particularly vulnerable group includes patients with congenital aortic arch pathology (CAP), who require complex interventions in the early neonatal period.

Purpose. To assess the prevalence, predictors, and clinical outcomes of type 1 cardiorenal syndrome (AKI associated with impaired cardiac function) in neonates with congenital aortic arch pathology who underwent surgical treatment.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 95 neonates with CAP who underwent CHD correction at the "Heart Center" (Astana, Kazakhstan) between 2017 and 2024. Among a total of 402 pediatric patients with CHD, 15.6% developed AKI. The 95 neonates with CAP were divided into two groups: those with AKI (n=45) and those without (n=50). Demographic, intraoperative, and laboratory parameters were analyzed, including N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, presence of sepsis, and duration of cardiopulmonary bypass (CPB).

Results. The development of AKI in neonates with CAP was significantly associated with elevated postoperative NT-proBNP levels and the presence of sepsis. The duration of CPB did not show a statistically significant correlation with AKI. Patients with AKI required prolonged mechanical ventilation, longer intensive care unit stays, and had higher mortality rates.

Conclusion. Early diagnosis and risk stratification for AKI in neonates with congenital aortic arch pathology are crucial for improving outcomes. NT-proBNP levels may serve as a potential biomarker for predicting the development of type 1 cardiorenal syndrome. Individualized perioperative management strategies are essential to reduce complications in this high-risk population.

Keywords: acute kidney injury, congenital heart defects, neonatal surgery, NT-proBNP, risk factors

Аманжолова А.К.^{1,2} ✉, Моренко М.А.¹, Байко С.В.³, Нигматуллина Н.Б.⁴, Бесбаева Г.К.², Хамитова З.К.⁵, Жанкоразова А.К.⁵, Койчубаева Д.К.², Бекишев Б.Е.², Мустапаева Н.М.⁴

¹ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

² Корпоративный фонд УМС «Центр сердца», Астана, Казахстан

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

⁴ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

⁵ Школа медицины Назарбаев Университета, Астана, Казахстан

Факторы риска, ассоциированные с кардиоренальным синдромом I типа, у детей с врожденной патологией дуги аорты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Концепция – Аманжолова А.К.; методология – Аманжолова А.К., Моренко М.А.; проверка – Моренко М.А., Байко С.В.; формальный анализ – Нигматуллина Н.Б., Жанкоразова А.К., Хамитова З.К., Мустапаева Н.М.; написание (подготовка первоначального варианта) – Аманжолова А.К., Койчубаева Д.К.; написание (рецензирование и редактирование) – Бекишев Б.Е., Бесбаева Г.К., Байко С.В. Все авторы прочли и утвердили финальную версию рукописи.

Этическое заявление. Исследование было проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено институциональным этическим комитетом Медицинского университета Астана (протокол № 1234 от 15 декабря 2020 г.). Обеспечено соблюдение международных стандартов надлежащей клинической практики (GCP), требований Объединенной международной комиссии по аккредитации медицинских учреждений (Joint Commission International (JCI)), а также приказа № 248 Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года.

Информированное согласие: все законные представители участников дали информированное согласие.

Финансирование: не заявлено.

Доступность данных: данные могут быть доступны по запросу.

Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Аманжолова А.К., Моренко М.А., Байко С.В., Нигматуллина Н.Б., Бесбаева Г.К., Хамитова З.К., Жанкоразова А.К., Койчубаева Д.К., Бекишев Б.Е., Мустапаева Н.М. Факторы риска, ассоциированные с кардиоренальным синдромом I типа, у детей с врожденной патологией дуги аорты. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):186–195. (на англ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.002>

Подана: 24.03.2025

Принята: 05.06.2025

Контакты: aainamkoz7@gmail.com

Резюме

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) представляет собой одно из наиболее серьезных послеоперационных осложнений у новорожденных после хирургической

коррекции врожденных пороков сердца (ВПС). Его развитие существенно ухудшает прогноз, увеличивая частоту осложнений и уровень летальности. Особенно уязвимой группой являются пациенты с врожденной патологией дуги аорты (ВПДА), требующие комплексных вмешательств в раннем неонатальном периоде.

Цель. Оценить распространенность, предикторы и клинические исходы развития синдрома кардиоренальной недостаточности 1-го типа (ОПП, связанное с нарушением функции сердца) у новорожденных с врожденной патологией дуги аорты, перенесших хирургическое лечение.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 95 новорожденных с ВПДА, которым была проведена хирургическая коррекция ВПС в Центре сердца (Астана, Казахстан) в период с 2017 по 2024 г. Из общего числа 402 детей с ВПС у 15,6% диагностировано ОПП. Пациенты с ВПДА были разделены на две группы: с развитием ОПП ($n=45$) и без него ($n=50$). Оценивались демографические, интраоперационные и лабораторные параметры, в том числе уровни N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), наличие сепсиса и длительность искусственного кровообращения (ИК).

Результаты. Развитие ОПП у новорожденных с ВПДА достоверно ассоциировалось с повышенными послеоперационными уровнями NT-proBNP и наличием сепсиса. Статистически значимой связи между продолжительностью ИК и развитием почечной недостаточности выявлено не было. Пациенты с ОПП нуждались в более длительной искусственной вентиляции легких, дольше находились в отделении интенсивной терапии, и летальность среди них была выше.

Заключение. Ранняя диагностика и стратификация риска развития ОПП у новорожденных с ВПДА имеют ключевое значение для улучшения исходов. Уровень NT-proBNP может рассматриваться как потенциальный биомаркер для прогнозирования развития синдрома кардиоренальной недостаточности 1-го типа. Индивидуализированные стратегии периоперационного ведения необходимы для снижения частоты осложнений в этой группе высокого риска.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, врожденный порок сердца, неонатальная хирургия, NT-proBNP, факторы риска

■ INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is a critical and frequently encountered complication in neonates undergoing surgery for congenital heart defects (CHD). This condition poses significant challenges to postoperative management and healthcare systems due to its strong association with increased morbidity, mortality, and resource utilization. Reported incidence rates of AKI in this population vary widely, ranging from 15% to 64%, influenced by variations in diagnostic criteria, patient characteristics, and surgical factors [1–3]. Neonates are particularly vulnerable to AKI because of their immature renal physiology, limited nephron reserve, and heightened sensitivity to ischemic and inflammatory insults during the perioperative period [2, 4, 5].

The pathogenesis of cardiac surgery-associated AKI is multifactorial. While prolonged cardiopulmonary bypass (CPB) duration has traditionally been implicated, its significance as an independent risk factor varies across studies and was not statistically significant in our cohort. Nevertheless, CPB contributes to renal injury indirectly through mechanisms such as ischemia-reperfusion, systemic inflammation, and oxidative stress [3, 4, 6]. Additionally, sepsis and perioperative hemodynamic instability have consistently emerged as significant predictors of AKI, further exacerbating the systemic inflammatory response and endothelial dysfunction [5, 7].

The inclusion of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a biomarker for cardiac dysfunction has provided a novel dimension to understanding the interplay between cardiac and renal systems in the perioperative setting. Elevated NT-proBNP levels are indicative of ventricular dysfunction and hemodynamic compromise, making it a promising tool for early risk stratification and management of neonates at risk for AKI [8, 9]. This biomarker underscores the relevance of the cardiorenal syndrome in this population, highlighting the necessity for integrated perioperative monitoring and management protocols [8, 10].

Despite advancements in surgical techniques and perioperative care, the prognosis for neonates with AKI remains poor. Studies consistently demonstrate prolonged mechanical ventilation, prolonged intensive care unit hospitalization, and higher mortality rates among affected neonates, reflecting the substantial burden of AKI on clinical outcomes [9, 11, 12]. Diagnostic criteria such as the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines have improved standardization, but their limited sensitivity for early detection in neonates highlights the need for additional markers. Emerging biomarkers, including urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin-C, show promise in enhancing early diagnosis and guiding interventions [8, 9, 13].

This study seeks to evaluate the incidence, risk factors, and outcomes of AKI in neonates undergoing CHD surgery, focusing on the role of clinical and biochemical markers. By integrating contemporary diagnostic criteria and biomarker-driven risk stratification, this research aims to advance understanding of AKI pathophysiology and inform targeted interventions. Contextualizing these findings with existing literature underscores the critical need for multidisciplinary approaches to reduce AKI incidence and improve neonatal outcomes in this high-risk population.

■ PURPOSE OF THE STUDY

To assess the prevalence, predictors, and clinical outcomes of type 1 cardiorenal syndrome (AKI associated with impaired cardiac function) in neonates with congenital aortic arch pathology who underwent surgical treatment.

■ MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

This retrospective cohort study was conducted at the CF "Heart Center" in Astana, Kazakhstan, from January 2017 to December 2024. The study included 402 pediatric patients who underwent congenital heart defect (CHD) correction with cardiopulmonary bypass (CPB). Acute kidney injury (AKI) developed in 15.6% of the patients (63 out of 402).

From this cohort, 95 neonates diagnosed with congenital aortic pathology (CAP) were included and divided into two groups:

- Main group: 45 children with CAP and AKI.
- Control group: 50 children with CAP and without AKI.

All patients underwent surgery within the neonatal period (1–40 days of life), and CAP was frequently observed in combination with other CHDs. The selection was based on the frequency of CAP and the capacity of the national cardiac surgical center.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria:

- Neonates with a confirmed diagnosis of CAP.
- Scheduled corrective surgery for CAP.
- Written informed consent from parents or legal guardians.

Exclusion criteria:

- Preoperative AKI.
- Severe comorbid conditions, such as congenital defects in other organs or sepsis.
- Pre-existing chronic kidney disease.
- Refusal of parents or guardians to participate.
- Inability to undergo surgery due to medical contraindications.

Ethical Considerations

The study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Astana Medical University (Protocol No. 1234, dated December 15, 2020). Compliance with international Good Clinical Practice (GCP) standards, Joint Commission International (JCI) requirements, and Order No. 248 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (dated December 11, 2020) was ensured. All participants' legal representatives provided informed consent.

Data Collection

Data were obtained through clinical, laboratory, and instrumental evaluations in the perioperative and early postoperative periods. Key parameters included:

- Clinical data: duration of catecholamine therapy, urine output, diuretic therapy, and mechanical ventilation (MV) time.
- Laboratory analysis: levels of lactate, creatinine, urea, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), and NT-proBNP.
- Hemodynamic data: left ventricular ejection fraction (EF) from echocardiographic monitoring.
- Complications: ANALYSIS of early postoperative complications, including cardiac arrhythmias, heart failure, pneumonia, respiratory distress syndrome, and AKI.

Urine output and serum creatinine were assessed before and after surgery. Renal replacement therapy (RRT) with peritoneal dialysis (PD) was initiated based on criteria such as reduced urine output, positive fluid balance, unresponsive lactic acidosis, hyperkalemia, or elevated nitrogenous waste products.

Surgical Procedure

All surgeries were performed under general anesthesia with CPB support, and the average surgery duration was 5 hours.

AKI Assessment

AKI was diagnosed and classified according to the neonatal KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria, which included serum creatinine levels and urine output changes. Stages of AKI were analyzed to determine the severity of kidney dysfunction.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using STATA version 18.0. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Descriptive statistics: mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (interquartile range) for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables.

Comparative analyses:

- Parametric data: Independent samples t-test.
- Non-parametric data: Mann-Whitney U-test.
- Categorical variables: Fisher's exact test.

Correlation analyses:

- Pearson correlation for parametric data.
- Spearman correlation for non-parametric data.

This comprehensive approach allowed for an in-depth evaluation of perioperative risk factors and the development of predictive strategies for AKI in children with CHD undergoing surgical intervention for correction.

■ RESULTS

Table 1 summarizes the preoperative clinical and biochemical characteristics of infants with and without postoperative acute kidney injury (AKI). There were no statistically significant differences in demographic parameters such as age at surgery ($p=0.895$), sex distribution ($p=0.578$), or weight before surgery ($p=0.448$) between the AKI and non-AKI groups. Although median preoperative urea levels were higher in the AKI group, this did not reach statistical significance ($p=0.051$). Notably, ferritin levels were significantly elevated in infants who developed AKI ($p=0.049$), suggesting a potential association with systemic inflammation or iron metabolism dysregulation. Other preoperative laboratory parameters, including creatinine, total protein, albumin, calcium, sodium, potassium, free hemoglobin, and NT-proBNP, as well as cardiac function assessed by LVEF, did not differ significantly between the groups.

Table 2 presents the postoperative clinical and biochemical parameters of infants with and without acute kidney injury (AKI). Infants who developed AKI exhibited significantly higher postoperative urea levels ($p=0.026$) and markedly elevated NT-proBNP concentrations ($p<0.001$), indicating a potential association with volume overload or cardiac dysfunction. Additionally, the AKI group demonstrated significantly larger right coronary artery (RCA) dimensions ($p=0.009$), which may reflect hemodynamic alterations or underlying structural differences. Postoperative albumin levels were paradoxically higher in the AKI group ($p=0.005$), potentially due to selective fluid management or

Table 1
Parameters of infants with and without postoperative acute kidney injury before surgery

Parameters	No AKI (n=50)	AKI (n=22)	P-value
Age at surgery (d, median (IQR))	5.9 (5; 182)	3.5 (1; 71)	0.895
Male (n, %)	26 (52%)	13 (59%)	0.578
Weight before surgery (kg, median (IQR))	4.1 3.4; 7.7)	3.3 (3.1; 3.8)	0.448
Preoperative urea (mg/dL, median (IQR))	18.1 (11.4; 25.7)	20.1 (14.8; 43.1)	0.051
Preoperative creatinine (mg/dL, median (IQR))	0.4 (0.3; 0.6)	0.5 (0.4; 0.7)	0.251
Preoperative total protein (g/dL, median (IQR))	4.9 (0; 6.5)	4.7 (4.4; 5.4)	0.410
Preoperative albumin (g/dL, median (IQR))	2.5 (0.0; 3.1)	3.25 (2.5; 3.6)	0.134
Preoperative ferritin (ng/dL, median (IQR))	1.8 (0.0; 3.6)	27.2 (21.6; 45.2)	0.049
Preoperative calcium (mg/dL, median (IQR))	0.9 (0.5; 1.3)	1.1 (0.7; 1.5)	0.201
Preoperative sodium (mg/dL, median (IQR))	97.6 (56.2; 139.0)	105.5 (66.1; 144.9)	0.612
Preoperative potassium (mg/dL, median (IQR))	3.3 (1.7; 4.9)	3.3 (1.9; 4.7)	0.989
Preoperative free hemoglobin(mg/dL, median (IQR))	0.3 (0.1; 0.8)	0.2 (0.0; 0.4)	0.438
Preoperative NT-proBNP (mg/dL, median (IQR))	7537 (6315; 8758)	8801 (6901; 10700)	0.693
LVEF (% , median (IQR))	48.0 (36.6; 59.4)	49.5 (35.9; 63.1)	0.748

hemodilution in non-AKI patients. Furthermore, sepsis was observed exclusively in the AKI group ($p < 0.001$), suggesting a strong correlation between systemic infection and kidney injury. Other parameters, including postoperative creatinine, electrolytes, calcium, total protein, ferritin, free hemoglobin, cardiopulmonary bypass (CBP) time, and left anterior descending artery (LAD) size, did not differ significantly between groups.

A comprehensive comparison of clinical and laboratory parameters between neonates with and without postoperative acute kidney injury (AKI) revealed several critical distinctions.

Table 2
Parameters of infants with and without postoperative acute kidney injury after surgery

Parameters	No AKI (n=50)	AKI (n=22)	P-value
Weight at surgery (kg, median (IQR))	6.3 (2.5; 10.1)	5.0 (0.1; 9.9)	0.443
Postoperative urea (mg/dL, median (IQR))	43.0 (19.2; 66.9)	64.5 (34.2; 94.7)	0.026
Postoperative creatinine (mg/dL, median (IQR))	0.4 (0.3; 0.5)	0.6 (0.4; 1.1)	0.885
Postoperative total protein (g/dL, median (IQR))	3.0 (1.1; 4.8)	2.1 (0.7; 3.4)	0.184
Postoperative albumin (g/dL, median (IQR))	2.1 (0.7; 3.5)	3.4 (2.8; 3.9)	0.005
Postoperative ferritin (ng/dL, median (IQR))	0.0 (0.0; 0.1)	25.8 (8.4; 43.3)	0.133
Postoperative calcium (mg/dL, median (IQR))	1.2 (0.8; 1.5)	1.1 (0.7; 1.5)	0.508
Postoperative sodium (mg/dL, median (IQR))	121.8 (90.0; 153.7)	104.8 (60.4; 149.3)	0.211
Postoperative potassium (mg/dL, median (IQR))	3.5 (2.6; 4.3)	3.0 (1.7; 4.3)	0.281
Postoperative free hemoglobin (mg/dL, median (IQR))	2.9 (1.1; 4.7)	0.5 (0.1; 0.9)	0.559
Postoperative NT-proBNP (mg/dL, median (IQR))	7602 (6353; 8851)	24017 (11985; 36048)	<0.001
CBP time (min, median (IQR))	73.0 (63.7; 82.3)	99.7 (87.2; 112.2)	0.275
LAD (mm, median (IQR))	7.9 (6.5; 9.2)	8.8 (7.7; 9.9)	0.069
RCA (mm, median (IQR))	8.3 (6.3; 10.3)	10.3 (8.6; 12.0)	0.009
Sepsis (yes, %)	0 (0%)	9 (41%)	<0.001
ACVA (yes, %)	4 (8.0%)	3 (13.6%)	0.457

Notes: ACVA – Acute Cerebrovascular Accident; AKI – acute kidney injury.

Table 3
Clinical outcomes of patients (n=72)

Parameters	No AKI (n=50)	AKI (n=22)	p-value
Death (yes)	3 (6%)	11 (50%)	<0.001
Ventilation days	10.0 (0.9; 19.2)	29.7 (12.8; 46.6)	<0.001
Hospital days	27.1 (14.4; 39.8)	43.6 (25.2; 62.0)	0.004
Length of PICU, days	12.9 (2.3; 23.6)	33.9 (15.3; 52.5)	<0.001

Preoperative Parameters: While the majority of preoperative metrics, such as age at surgery, weight, and creatinine levels, did not differ significantly between the groups, a notable exception was ferritin. Ferritin levels were significantly higher in the AKI group compared to their non-AKI counterparts ($p=0.049$, table 1). This suggests a potential association between elevated ferritin, as a marker of inflammation or oxidative stress, and increased AKI risk. Although NT-proBNP levels were higher in the AKI group (table 1), this difference was not statistically significant.

Postoperative Parameters: Postoperative analysis demonstrated pronounced disparities. Patients with AKI exhibited significantly elevated urea levels ($p=0.026$, table 2) and NT-proBNP concentrations ($p<0.001$, table 2). Elevated NT-proBNP underscores the interplay between cardiac dysfunction and renal impairment in these patients. Additionally, serum albumin levels were higher in the AKI group ($p=0.005$, table 2). These findings align with established evidence linking hypoalbuminemia with adverse outcomes and emphasize the complex interplay of factors predisposing to AKI.

Hemodynamic and Structural Markers: The size of the right coronary artery (RCA) was larger in patients with AKI ($p=0.009$, table 2), suggesting potential underlying structural or hemodynamic variations in this cohort. No significant differences were observed for other parameters such as creatinine and calcium.

Incidence of Complications

Postoperative sepsis was significantly more prevalent in the AKI group, with 41% of affected patients experiencing this complication compared to 0% in the non-AKI group ($p<0.001$). This finding highlights the critical role of systemic inflammation and infection in the pathophysiology of AKI in this population. Acute cerebrovascular accidents occurred at similar frequencies between groups, with no significant difference observed (table 2).

The clinical impact of AKI was profound:

Mortality: Neonates with AKI experienced a significantly higher mortality rate (50%) compared to those without AKI (6%; $p<0.001$). This difference underscores the severe implications of AKI on patient survival.

Ventilation and Hospitalization Duration:

Mechanical ventilation was required for significantly longer durations in the AKI group ($p<0.001$, table 2). Similarly, the length of stay in the pediatric intensive care unit ($p<0.001$, table 2) and the total hospitalization period ($p=0.004$, table 2) were markedly extended for patients with AKI.

■ DISCUSSION

This study highlights the critical burden of acute kidney injury (AKI) in neonates undergoing congenital heart defect (CHD) surgeries, with an incidence rate of 15.6% in our

cohort. This finding is consistent with prior studies, which report AKI rates ranging from 15% to 64%, depending on the diagnostic criteria, population, and surgical complexity [1–3]. By identifying significant risk factors, including elevated NT-proBNP levels and sepsis, this research underscores the multifactorial etiology of AKI and its profound impact on postoperative outcomes.

Prolonged cardiopulmonary bypass (CPB) duration, a known risk factor for AKI due to ischemia-reperfusion injury, systemic inflammation, and oxidative stress, was observed in our AKI cohort. However, the difference between AKI and non-AKI groups was not statistically significant in this study. This discrepancy highlights the heterogeneity of AKI risk factors and suggests that additional perioperative conditions, including hemodynamic instability and inflammatory markers, may modulate AKI susceptibility [4, 8]. Nevertheless, minimizing CPB time remains an essential preventive strategy supported by the broader literature [6, 10, 14].

The role of NT-proBNP as a biomarker in AKI risk stratification is particularly noteworthy. Elevated postoperative NT-proBNP levels in the AKI group suggest a strong interplay between cardiac dysfunction and renal impairment, consistent with the pathophysiology of cardiorenal syndrome [9, 10]. NT-proBNP serves as a sensitive marker of ventricular dysfunction, reduced renal perfusion, and systemic congestion, underscoring its potential for early detection and risk assessment in high-risk neonates [8, 10, 13]. Incorporating NT-proBNP into perioperative monitoring protocols may provide an opportunity for timely intervention and improved outcomes.

Sepsis, identified in 41% of AKI cases, represents another critical factor exacerbating systemic inflammation, endothelial dysfunction, and renal injury [4, 5]. Previous studies have demonstrated that neonates are particularly vulnerable to infection-related complications due to their immature immune responses [5, 7, 15]. Our findings underscore the necessity for early recognition, prompt antibiotic therapy, and rigorous perioperative infection control measures to mitigate this significant risk factor.

From a clinical perspective, the consequences of AKI are severe and multifaceted. Neonates with AKI in this cohort experienced prolonged durations of mechanical ventilation, prolonged intensive care unit hospitalization, and significantly higher mortality rates compared to non-AKI patients. These findings mirror existing literature, where AKI has been consistently associated with longer hospital stays, increased resource utilization, and poorer long-term renal and cardiac outcomes [6, 11, 12]. This underscores the importance of comprehensive perioperative strategies, including individualized fluid management, close hemodynamic monitoring, and early renal replacement therapy, to improve survival and recovery trajectories in this high-risk population [16–18].

Our study also highlights the importance of biomarkers in advancing AKI diagnosis and management. Traditional markers like serum creatinine lack sensitivity for early detection, particularly in neonates with limited nephron reserves [1, 2, 11]. Emerging biomarkers, such as NT-proBNP, urinary NGAL, and serum cystatin-C, offer significant promise in improving early diagnosis and guiding targeted interventions [6, 8, 13]. Future studies should explore biomarker panels that integrate markers of cardiac dysfunction, systemic inflammation, and renal injury for comprehensive risk stratification.

Structural and hemodynamic parameters, such as coronary artery size, also emerged as potential contributors to AKI risk. Neonates with larger coronary arteries in the AKI group may reflect underlying hemodynamic or anatomical variations that predispose them

to renal complications. Further investigation into these parameters may yield valuable insights into the interplay between cardiac morphology and renal vulnerability [10, 19, 20].

Despite its strengths, this study has several limitations. Its retrospective design introduces inherent biases, and the exclusion of urine output data limits the comprehensiveness of AKI diagnosis. Additionally, the single-center design may reduce generalizability. Future multicenter prospective studies incorporating advanced biomarkers, detailed hemodynamic analyses, and long-term follow-up are essential to validate these findings and refine preventive strategies [12, 13, 18].

CONCLUSION

This study underscores the significant burden of AKI in neonates undergoing CHD surgery and its strong association with NT-proBNP levels, sepsis, and prolonged hospital stays. By integrating biomarker-based risk stratification, minimizing CPB duration, and implementing tailored perioperative care strategies, substantial improvements in AKI outcomes are achievable. These findings contribute to the growing body of evidence aimed at reducing AKI incidence, improving survival, and enhancing long-term recovery in this vulnerable population.

REFERENCES

1. Park SK, Hur M, Kim E, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166328. doi: 10.1371/journal.pone.0166328
2. Lee JH, Jung JY, Park SW, et al. Risk factors of acute kidney injury in children after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(10):1374–1382. doi: 10.1111/aas.13210
3. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1493–1499. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201d3
4. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):368–374. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.021
5. Kwiatkowski DM, Krawczeski CD. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1509–1517. doi: 10.1007/s00467-017-3643-2
6. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(10):1344–1349. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01379.x
7. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicenter, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184–194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
8. Gaipov A, Solak Y, Turkmen K, et al. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail*. 2015;37(1):96–102. doi: 10.3109/0886022X.2014.976130
9. Matsumoto T, Urushido M, Ide H, et al. Small Heat Shock Protein Beta-1 (HSPB1) Regulates Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126229. doi: 10.1371/journal.pone.0126229
10. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19–32. doi: 10.2215/CJN.00240605
11. Hessey E, Ali R, Dorais M, et al. Evaluation of Definitions for Acute Kidney Injury in Neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):17–25. doi: 10.1097/PCC.0000000000000981
12. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1481–1488. doi: 10.1007/s00134-014-3391-8
13. Westhoff JH, Tonshoff B, Waldherr S, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Predicts Adverse Outcome in Pediatric Acute Kidney Injury. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143628. doi: 10.1371/journal.pone.0143628
14. Ueno K, Shiohara N, Takahashi Y, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes in neonates with acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(2):167–173. doi: 10.1007/s10157-019-01805-7
15. Alabbas A, Campbell A, Skippen P, et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(6):1127–1134. doi: 10.1007/s00467-013-2454-3
16. Hsu KH, Tseng MH, Lin YF, et al. Risk Factors for and Outcomes of Acute Kidney Injury in Neonates Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Pediatr*. 2013;162(1):120–125.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.042
17. Kim WH, Park MH, Kim HJ, et al. Potentially Modifiable Risk Factors for Acute Kidney Injury after Surgery on the Thoracic Aorta. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(7):e273. doi: 10.1097/MD.0000000000000273
18. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713
19. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1839–1848. doi: 10.1007/s00467-006-0358-1
20. Haddad F, Fuh E, Peterson T, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-sided heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(7):533–539. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.03.003



Снопков В.В.¹ ✉, Байко С.В.¹, Тур Н.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Оценка актуальности использования международных рекомендаций по назначению микционной цистоуретерографии у детей с острым пиелонефритом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Снопков В.В. – сбор материала, обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Байко С.В. – концепция, написание и окончательное редактирование; Тур Н.И. – окончательное редактирование.

Для цитирования: Снопков В.В., Байко С.В., Тур Н.И. Оценка актуальности использования международных рекомендаций по назначению микционной цистоуретерографии у детей с острым пиелонефритом. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):196–203. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.003>

Подана: 15.03.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: vvsnopkov@yandex.ru

Резюме

Введение. Острый пиелонефрит (ОП) считается одним из самых серьезных бактериальных заболеваний в детском возрасте. У пациентов с ОП необходимо исключать наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), с которым связаны риски развития почечного рубцевания, артериальной гипертензии и хронической болезни почек.

Цель. Оценить актуальность итальянских критериев назначения микционной цистоуретерографии (МЦ) для выявления ПМР у детей с первичным ОП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 563 медицинских карт стационарных пациентов с диагнозом ОП во 2-й городской детской клинической больнице г. Минска за период 2017–2021 гг. У 261 (46,4%) ребенка была выполнена МЦ через Ме 83 (73; 108) дня после эпизода ОП. В исследуемой группе преобладали лица женского пола – 65% (n=169).

Результаты. Возраст мальчиков на момент проведения МЦ был меньше, чем девочек (Ме 0,5 (0,3; 1,2) и 1,3 (0,7; 3,8) года, $p<0,001$). Не выявлено различий по частоте ПМР III–V степени у лиц мужского и женского пола (39% и 29%, $p=0,43$) и ультразвуковым изменениям со стороны почек (72% и 62%, $p=0,11$). Наиболее часто выявлялось расширение чашечно-лоханочной системы в 62% (n=105) случаев. С учетом всех предложенных критериев назначения МЦ у детей с ОП была построена ROC-кривая, площадь под которой (AUC) составила 0,508 (95% ДИ 0,450–0,563, $p=0,80$), что говорит о низкой прогностической значимости этих критериев для назначения МЦ в остром периоде пиелонефрита.

Заключение. По результатам нашего ретроспективного исследования единственным объективным критерием для назначения МЦ пациентам с ОП остается лишь повторный эпизод ОП.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, дети, микционная цистоуретрография, пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Snopkov V.¹ ✉, Baiko S.¹, Tur N.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Evaluation of the Relevance of Using International Recommendations for Prescribing Voiding Cystourethrography in Children with Acute Pyelonephritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Snopkov V. – material collection, literature review, writing and final editing; Baiko S. – conception, writing and final editing; Tur N. – writing and final editing.

For citation: Snopkov V., Baiko S., Tur N. Evaluation of the Relevance of Using International Recommendations for Prescribing Voiding Cystourethrography in Children with Acute Pyelonephritis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):196–203. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.003>

Submitted: 15.03.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: vvsnopkov@yandex.ru

Abstract

Introduction. Acute pyelonephritis (APN) is considered one of the most serious bacterial diseases in childhood. In patients with APN, the presence of vesicoureteral reflux (VUR), associated with risks of renal scarring, arterial hypertension, and chronic kidney disease, has to be excluded.

Purpose. To evaluate the relevance of Italian criteria for voiding cystourethrography (VCUG) prescribing to detect VUR in children with primary APN.

Materials and methods. A retrospective analysis of 563 medical records of inpatients with APN in the 2nd Children's Hospital of Minsk for the period 2017–2021 was carried out. VCUG was performed in 261 (46.4%) children after Me 83 (73; 108) days after APN episode. In study group female patients prevailed 65% (n=169).

Results. The age of boys at the moment of VCUG was younger, than the age of girls (0.5 (0.3; 1.2) and 1.3 (0.7; 3.8) years, respectively, $p<0.001$). There were no differences in VUR III–V grade frequency between males and females (39% and 29%, respectively, $p=0.43$) and ultrasound changes in the kidneys (72% and 62%, respectively, $p=0.11$). The most common finding was dilation of the renal pelvis and calyces, occurring in 62% (n=105) of cases. Taking into account all the proposed criteria for VCUG administrating in children with APN, a ROC curve was built, and the area under curve (AUC) was 0.508 (95% CI=0.450–0.563, $p=0.80$), which indicated a low prognostic significance of these criteria for prescribing VCUG in acute period of pyelonephritis.

Conclusion. According to the results of our retrospective study, the only objective criterion for prescribing VCUG to patients with APN remains a repeated episode of APN.

Keywords: acute pyelonephritis, children, voiding cystourethrography, vesicoureteral reflux

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в детском возрасте [1]. В клинической практике принято выделять следующие клинические формы: острый цистит, характеризующийся воспалением слизистой оболочки мочевого пузыря, и острый пиелонефрит (ОП) – наиболее тяжелая форма ИМС, при которой поражаются вышележащие отделы мочевой системы: паренхима и чашечно-лоханочная система (ЧЛС) почек [2]. Осложнения ОП, такие как почечное рубцевание, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек, диктуют необходимость проведения у пациентов специальных радиологических исследований: микционной цистоуретерографии (МЦ) и статической нефросцинтиграфии (СНСГ) с целью выявления одного из основных факторов риска их развития – врожденных аномалий мочевых путей и почек (ВАМП).

Наиболее частым проявлением ВАМП является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – это ретроградный ток мочи из мочевого пузыря по мочеточникам в верхние мочевыводящие пути во время акта мочеиспускания. ПМР также является значимым фактором риска развития почечного рубцевания и рефлюкс-нефропатии. Рефлюкс-нефропатия – фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого является ПМР, приводящий к внутривисцеральному рефлюксу и повышенному риску повторных эпизодов пиелонефрита. Степень ПМР также играет немаловажную роль в риске рубцевания почечной паренхимы, достигая наихудших значений при IV–V ст. Однако в настоящее время по причине отсутствия релевантных данных по распространенности у детей ПМР в популяции в целом говорить о причинно-следственных связях ПМР и ОП достаточно трудно. Так, по данным литературы, у 30% детей младшего возраста обнаруживается ПМР уже при первом эпизоде ОП [3, 4]. Схожие значения частоты выявления ПМР – от 28 до 36% случаев – показывают авторы исследовательской группы Finnish на ретроспективной выборке детей по результатам проведенных МЦ, не связанных с ИМС [5, 6]. Почечное рубцевание также может быть врожденным и не зависеть от наличия или отсутствия ПМР. T. Rosenblad и соавт. в Шведском национальном исследовании, включавшем 1087 младенцев с фебрильной ИМС, показали, что дети с почечным рубцеванием и без него значительно различались по результатам генетического исследования митохондриальных генов [7]. С практической точки зрения врожденное почечное рубцевание чаще встречается у лиц мужского пола и имеет большую протяженность; приобретенное – у лиц женского пола и имеет меньшие размеры, обычно в области верхних полюсов почки [2].

Необходимо учитывать и другие факторы риска развития почечного рубцевания: нарушения уродинамики (в т. ч. обструктивная уропатия, нейрогенный мочевой пузырь), запоздалое назначение антибактериальной терапии (более 72 часов после начала заболевания), выявление инфекционного агента по результатам посева мочи, отличного от *E. coli*, дисфункции мочевого пузыря и кишечника (ДМПКи), рецидивирующий характер ИМС [8].

На сегодняшний день единое мнение об оптимальном протоколе исследования детей с ОП в отношении выявления ПМР и почечного рубцевания отсутствует, что подтверждается вариабельностью показаний к МЦ и СНСГ в клинических рекомендациях в зависимости от страны или региона [2, 9]. Международные рекомендации последнего десятилетия направлены на сокращение числа инвазивных и

радиологических исследований, тем самым снижая как дискомфорт из-за необходимости катетеризации мочевого пузыря и риск ятрогенной инфекции, так и лучевую нагрузку, а также затраты на исследования, но при этом сохраняя приемлемую чувствительность и специфичность для выявления клинически значимых отклонений [9, 10]. ПМР I–II степени, выявленные в раннем детском возрасте, к подростковому периоду проходят бесследно, а III–V степени – требуют хирургического лечения с длительным профилактическим назначением антимикробных средств с целью снижения риска рецидивирования ИМС, но не риска образования новых рубцов [4, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить актуальность критериев назначения МЦ у детей с первичным ОП, предлагаемых Итальянской ассоциацией детских нефрологов (Italian Society of Pediatrics Nephrology – ISPN) в рекомендациях от 2019 года, на ретроспективной выборке пациентов [12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По результатам ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов первоначально было отобрано 810 детей с диагнозом «острый пиелонефрит», госпитализированных в учреждение здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска за период с 2017 по 2021 год. На основании критериев включения в исследование / постановки диагноза ОП (наличие у ребенка лихорадки с дизурическими расстройствами или без них, лейкоцитурии в общем анализе мочи ≥ 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка, полученного при центрифугировании мочи, уровень СРБ в крови более 5 мг/л) и исключения (указание на эпизоды ИМС любой локализации, ВАМП и опухоли в анамнезе) была сформирована группа пациентов (n=563). В дальнейшем в исследовательскую группу были включены только те дети, кому была проведена МЦ, – 261 (46,4%) ребенок (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

МЦ у пациентов с ОП проводилась по следующим показаниям: возраст ребенка до 2 лет, изменения по результатам УЗИ почек и мочевыводящих путей, свидетельствующие о возможном наличии ПМР (расширение ЧЛС и др.), нарушения уродинамики. МЦ рекомендовалась пациентам к проведению через 2 месяца после эпизода ОП, Ме 83 (73; 108) дня (2,7 месяца).

Согласно итальянским рекомендациям во время первого эпизода ИМС с лихорадкой показаниями к МЦ выступают: выявление УЗИ-признаков моно- или двусторонней гипоплазии почек, повышение эхогенности паренхимы почек, расширение ЧЛС (гидронефроз ≥ 2 -й степени), дилатация мочеточника, утолщение уроэпителия почечных лоханок, аномалии мочевого пузыря, а также выделение патогена мочи, отличного от *Escherichia coli*, и рецидив ИМС с лихорадкой [12]. Расширение ЧЛС (гидронефроз) оценивалось согласно обновленной классификации дилатации мочевыводящих путей SFU (Society for Fetal Urology) 2021 г. [13] (табл. 1).

Идентификация и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным химиопрепаратам осуществлялись с использованием автоматического анализатора VITEK-2 Compact, производства bioMerieux (Франция). УЗИ почек включало в себя исследование в 2В-режиме на аппарате Philips Affiniti-50 (Германия). МЦ производилась при помощи стационарного рентгеновского аппарата VISION, производство компании VILLA (Италия), с использованием рентгенконтрастного вещества Iodixanol – Visipaque (Ирландия). СНГС проводилась на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Symbia, производства Siemens Healthineers (Германия).

База данных пациентов формировалась в программе Microsoft Excel, version 16.771. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ STATISTICA 12.6 и IBM SPSS Statistics 26.1. Проверка соответствия нормальному распределению значений количественной переменной проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для представления значений количественной переменной рассчитывались медиана и квартили Ме (P25; P75), а для сравнения использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Значения качественной переменной представлялись в виде абсолютных чисел (долей в %), а достоверность различия данных определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в ячейке менее 5. Прогнозирование эффективности выявления ПМР с учетом предложенных критериев при ОП

Таблица 1
Классификация дилатации мочевыводящих путей (ДМП)
Table 1
Classification of urinary tract dilation

	ДМП, степень 1	ДМП, степень 2	ДМП, степень 3
Передне-задний диаметр почечной лоханки (ПЗДПЛ)	10–<15 мм	≥ 15 мм	≥ 10 мм
	или	или	или
Чашечки	Центральная дилатация	Периферическая дилатация	Любая дилатация
Мочеточник		или ≥ 4 мм (с ПЗДПЛ ≥ 10 мм или дилатацией чашек)	и
Изменения паренхимы (эхогенности, толщины), аномалии мочевого пузыря			Да

проводилось с использованием метода ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования среди пациентов с проведенной МЦ преобладали девочки – 64,7% ($n=169$). Медиана возраста составила 1,0 (0,5; 3,0) года: у лиц мужского пола 0,5 (0,3; 1,2) года, у лиц женского – 1,3 (0,7; 3,8) года, $p < 0,001$. Частота выявления ПМР – 32,5% ($n=85$) случаев, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [2–6]. Различий по частоте ПМР у девочек и мальчиков не выявлено (54% ($n=62$) и 27% ($n=23$) соответственно, $p=0,18$), так же как и по доле пациентов с ПМР III–V степени (29% ($n=14$) и 39% ($n=9$) соответственно, $p=0,43$).

Изменения по результатам УЗИ почек и мочевыводящих путей выявлялись в 65,1% ($n=170$) случаев, без значимых различий по полу (в 71,8% ($n=109$) у лиц мужского пола и в 61,9% ($n=61$) у женского, $p=0,11$). Наиболее часто визуализировалось расширение ЧЛС почек – в 61,7% случаев. Анализ УЗИ-критериев у пациентов с и без ПМР выявил значимые различия только по частоте наличия расширения ЧЛС, чего не наблюдалось по другим параметрам (табл. 2).

СНСГ выполнялась в 32,5% ($n=85$) случаев, преимущественно у детей с выявленным ПМР различной степени – в 75,5% ($n=64$) случаев. Почечное рубцевание по результатам СНСГ обнаруживалось в 75,0% ($n=51$) у детей с ПМР, причем при I–II степени чаще, чем при III–V: в 60,7% ($n=31$) и 30,3% ($n=21$).

Положительные результаты посева мочи у пациентов с проведенной МЦ определялись в 24,5% ($n=64$) случаев. По данным литературы, основным возбудителем как ИМС, так и ОП у детей является *E. coli* (80–90% случаев) и частота встречаемости ее в исследуемой группе составила 75,0% ($n=48$), чаще у лиц женского пола (64%), чем у мужского [14]. Возбудители, отличные от *E. coli*, выявлялись в 25% ($n=16$) случаев:

Таблица 2
Результаты УЗИ почек в соответствии с итальянскими рекомендациями
Table 2

Renal ultrasound results in accordance with Italian guidelines

УЗИ-признаки согласно рекомендациям ISPN	Все пациенты ($n=170$), % (абс.)	Пациенты с ПМР ($n=59$), % (абс.)	Пациенты без ПМР ($n=111$), % (абс.)	P_{3-4}
1	2	3	4	
Гипоплазия почек	4,1 (7)	6,7 (4)	2,7 (3)	0,23
Диффузные изменения паренхимы	30,5 (52)	33,8 (20)	28,8 (32)	0,49
Дилатация мочеточника	10,5 (18)	11,8 (7)	10,0 (11)	0,68
Расширение ЧЛС, в т. ч. по SFU (табл. 1)	61,7 (105)	55,9 (33)	64,8 (72)	0,04
Степень 1	9,4 (16)	5,0 (3)	11,7 (13)	0,15
Степень 2	14,1 (24)	13,5 (8)	14,4 (16)	0,88
Степень 3	10,6 (18)	15,2 (9)	8,1 (9)	0,14
Степень 2–3	24,7 (42)	28,7 (17)	22,5 (25)	0,37
Утолщение уретелия почечных лоханок (пиелит)	19,4 (33)	16,9 (10)	20,7 (23)	0,55
Аномалии мочевого пузыря	0 (0)	0	0	–

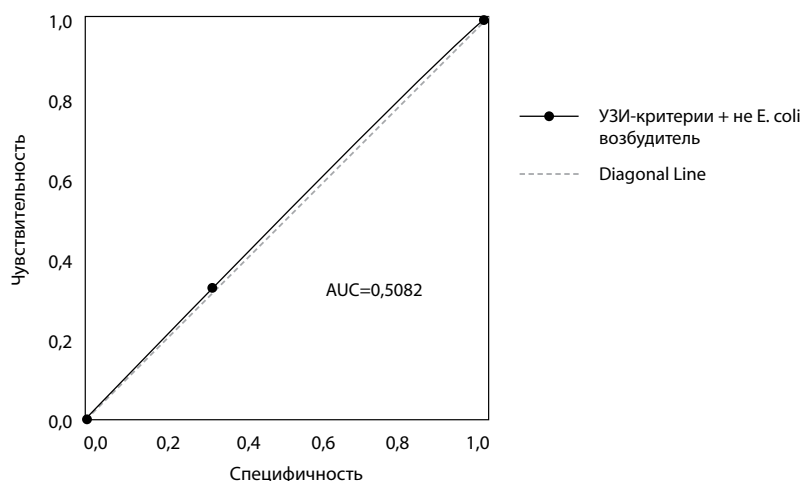


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели по оценке актуальности показаний для МЦ у детей с острым пиелонефритом

Fig. 2. ROC-curve of the predictive model to assess the relevance of indications for VCUG in children with acute pyelonephritis

Kl. oxytoca, Ps. aeruginosa и E. faecalis – по 6,2% каждый, P. mirabilis – в 4,1% случаев. Частота встречаемости не E. coli возбудителей была выше у лиц мужского пола – в 32,0% (n=8) против 18,3% (n=8) у лиц женского (p=0,21).

Для оценки актуальности итальянских критериев назначения МЦ с целью выявления ПМР у детей с ОП был проведен ROC-анализ с расчетом AUC_{ROC} . Авторы исследования [12] считали, что если выявлялся хотя бы один из УЗИ-критериев или выделялась не E. coli в качестве причины ИМС, то у пациента есть показания для проведения МЦ. По результатам нашего исследования была построена ROC-кривая, площадь под которой (AUC) составила 0,508 (95% ДИ 0,450–0,563, p=0,80), что говорит о низкой прогностической значимости критериев [12] для назначения МЦ в остром периоде пиелонефрита (рис. 2).

Исходя из вышесказанного, единственным объективным критерием для назначения МЦ пациентам с ОП остается лишь рецидив ИМС с лихорадкой.

В одноцентровом исследовании, проведенном в медицинском университете Белостока (Польша), была показана важность тщательного определения показаний для МЦ у детей с ОП, которые были конкретизированы в 2009 году, что привело к снижению выполнения МЦ за два периода (2003–2008 гг. и 2009–2014 гг.) на 25% (с 2457 до 1845) с ростом частоты выявления ПМР с 20% до 25% [15]. За первый период МЦ проводилась большинству детей после первого эпизода ИМС и при увеличении размеров ЧЛС, за второй период – наличие двустороннего антенатального гидронефроза у мальчиков, постнатального умеренного или тяжелого гидронефроза (диаметр почечной лоханки >10 мм) и/или дилатация мочеточника, а также семейный анамнез по ПМР. С 2015 года показаниями для МЦ N. Kopiczko и соавт. рекомендуют оставить только рецидив ОП или наличие значительных отклонений на картине УЗИ, что частично согласуется с результатами нашего ретроспективного исследования [15].

Кроме того, важна своевременная диагностика дисфункций нижних мочевых путей (гиперактивный и гипоактивный мочевой пузырь), особенно в сочетании

с запорами и/или энкопрезом. Данный перечень заболеваний обозначается как ДМПИК [16]. ДМПИК является важным фактором риска возникновения и рецидива ИМП у детей в сочетании с ПМР, препятствуя нормальному опорожнению мочевого пузыря и повышая давление в мочеточниках и ЧЛС почек.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные клинические рекомендации демонстрируют значительные различия в подходах к назначению МЦ. УЗИ почек и мочевыводящих путей остается универсальным скрининговым методом, однако результатов его применения недостаточно для исключения ПМР у пациентов детского возраста. Чрезмерное расширение показаний для проведения радиологических исследований мочевыводящих путей не повышает частоту выявления ПМР. Практическим и значимым выводом нашего исследования является сужение показаний для МЦ: назначение исследования пациентам с повторным эпизодом острого пиелонефрита. Возможно расширение показаний к назначению у детей со значительными изменениями на картине УЗИ почек – расширение ЧЛС до 2–3-й степени по шкале SFU.

Будущие исследования должны быть направлены на поиск дополнительных факторов риска, новых методов визуализации или комбинации уже известных с клиническими или лабораторными показателями (например, специфических биомаркеров мочи или крови), чтобы свести к минимуму количество исследований и снизить экономические затраты, а также выявлять лиц, подверженных риску рецидива ИМС, формирования почечного рубцевания и развития хронической болезни почек.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020;395(10237):1659–1668. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30676-0
2. Maringhini S., Alaygut D., Corrado C. Urinary Tract Infection in Children: An Up-To-Date Study. *Biomedicines*. 2024;12(11):2582. doi: 10.3390/biomedicines12112582
3. Sargent M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*. 2000;30(9):587–593. doi: 10.1007/s002470000263
4. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A., Greenfield S.P., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2367–2376. doi: 10.1056/NEJMoa1401811
5. Hannula A., Venhola M., Renko M., Pokka T., et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(8):1463–1469. doi: 10.1007/s00467-010-1542-x
6. Venhola M., Hannula A., Huttunen N.P., et al. Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr*. 2010;99(12):1875–1878. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01909.x
7. Rosenblad T., Lindén M., Ambite I., et al. Genetic determinants of renal scarring in children with febrile UTI. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(9):2703–2715. doi: 10.1007/s00467-024-06394-6
8. Olson P., Dudley A.G., Rowe C.K. Contemporary Management of Urinary Tract Infections in Children. *Curr Treat Options Pediatr*. 2022;8(3):192–210. doi: 10.1007/s40746-022-00242-1
9. Snopkov V., Baiko S. Review of clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2024;28(1):30–42. (In Russian) Available at: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-1-30-42>
10. Breinbjerg A., Jørgensen C.S., Frøkiær J., et al. Risk factors for kidney scarring and vesicoureteral reflux in 421 children after their first acute pyelonephritis, and appraisal of international guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2777–2787. doi: 10.1007/s00467-021-05042-7
11. Brandström P., Esbjörner E., Herthelius M., et al. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010;184(1):286–291. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.061
12. Ammenti A., Alberici I., Brugnara M., et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020;109(2):236–247. doi: 10.1111/apa.14988
13. Nguyen H.T., Phelps A., Coley B. et al. 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol*. 2022;52:740–751. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05263-w>
14. Daniel M., Szymanik-Grzelak H., Sierdziński J., et al. Epidemiology and Risk Factors of UTIs in Children-A Single-Center Observation. *J Pers Med*. 2023;13(1):138. doi: 10.3390/jpm13010138
15. Kopiczko N., Dzik-Sawczuk A., Szwarc K., et al. Analysis of Indications for Voiding Cystography in Children. *J Clin Med*. 2021;10(24):5809. doi: 10.3390/jcm10245809
16. Buettcher M., Trueck J., Niederer-Loher A., et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children [published correction appears in *Eur J Pediatr*. 2020 Oct 1]. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):663–674. doi: 10.1007/s00431-020-03714-4



Папиж С.В.¹ ✉, Шарова М.В.², Михайлова В.М.³, Скоблов М.Ю.², Шумихина М.В.⁴, Приходина Л.С.^{1,5}

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

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа у детей: клиничко-генетическая характеристика

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Папиж С.В., Приходина Л.С. – концепция и дизайн исследования; Папиж С.В. – статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста рукописи; Михайлова В.М., Шумихина М.В., Папиж С.В. – сбор и обработка клинических данных; Шарова М.В., Скоблов М.Ю. – проведение генетических исследований, написание исходного варианта текста рукописи; Приходина Л.С. – окончательное редактирование текста рукописи.

Для цитирования: Папиж С.В., Шарова М.В., Михайлова В.М., Скоблов М.Ю., Шумихина М.В., Приходина Л.С. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа у детей: клиничко-генетическая характеристика. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):204–218. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.004>

Подана: 01.03.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: papijsveta@mail.ru

Резюме

Введение. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 2-го типа (ИИГ2) – ультраредкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции фосфатов через натрий-фосфорный ко-транспортер IIa (NaPi-IIa) вследствие мутаций в гене SLC34A1 с развитием гипофосфатемии, гиперкальциемии, вторичным снижением уровня паратгормона (ПТГ), гиперкальциурии, медуллярного нефрокальциноза и/или уролитиаза.

Цель. Определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у детей с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 с выявлением фенотипических особенностей течения заболевания и потенциальных генотип-фенотипических ассоциаций.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 детей (5 девочек и 7 мальчиков) в возрасте 17,5 [ИКР: 11,5; 61,5] месяца с генетически подтвержденной ИИГ2. Всем детям был проведен молекулярно-генетический анализ по технологии секвенирования нового поколения – полное секвенирование генома

(n=3), секвенирование полного экзона (n=5) и клинического экзона (n=4). Для выявления генотип-фенотипических ассоциаций пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия наиболее часто встречающегося в исследуемой когорте варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1: 1-я группа – дети с вариантом p.V91_A97del (n=6), 2-я группа – дети без варианта p.V91_A97del (n=6).

Результаты. Наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями ИИГ2 у детей являлись: медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени у 100% детей; гиперкальциемия, сниженный или низко нормальный (менее 25 пг/мл) уровень ПТГ в крови и гиперкальциурия встречались с одинаковой частотой (58,3%) у пациентов с ИИГ2. Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² было выявлено в 33,3% (4/12) случаев на момент включения в исследование и не наблюдалось ни у одного из пациентов в динамике (0/11), p=0,09; медиана рСКФ на момент первичного и последнего исследования составила 71,9 [ИКР: 59,5; 76,6] мл/мин/1,73 м² против 74,0 [ИКР: 69,5; 84,0] мл/мин/1,73 м² соответственно, p=0,23. В динамике наблюдения через 55,0 [ИКР: 12,0; 66,0] месяца установлена тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциемии: 7/12 (58,3%) на момент включения в исследование против 2/11 (18,2%) на момент последнего обследования (p=0,08) – и повышение уровня ПТГ крови: 18,4 [ИКР: 7,0; 40,8] пг/мл против 33,8 [ИКР: 18,7; 48,9] пг/мл (p=0,042). Молекулярно-генетические исследования установили наиболее распространенный SLC34A1 патогенный вариант: p.V91_A97del (50%). Не выявлено клинико-генетических ассоциаций с вариантом p.V91_A97del в гене SLC34A1.

Заключение. Впервые установлены клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у российских детей. Повышение осведомленности о клинических особенностях течения ИИГ2 способствует увеличению клинической настороженности врачей в отношении данной патологии у пациентов с нефрокальцинозом/уролитиазом, гиперкальциемией, снижением уровня ПТГ крови или гиперкальциурией.

Ключевые слова: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, SLC34A1, дети, нефрокальциноз, паратгормон, гипофосфатемия, гиперкальциурия

Papizh S.¹ ✉, Sharova M.², Mikhailova V.³, Skoblov M.², Shumikhina M.⁴, Prikhodina L.^{1,5}

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

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Idiopathic Infantile Hypercalcemia Type 2 in Children: Clinical and Genetic Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Papizh S., Prikhodina L. – study concept and design; Papizh S. – statistical data processing, text drafting; Mikhailova V., Shumikhina M., Papizh S. – clinical data collection and processing; Sharova M., Skoblov M. – genetic testing, text drafting; Prikhodina L. – final editing.

For citation: Papizh S., Sharova M., Mikhailova V., Skoblov M., Shumikhina M., Prikhodina L. Idiopathic Infantile Hypercalcemia Type 2 in Children: Clinical and Genetic Features. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):204–218. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.2.004>

Submitted: 01.03.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: papijsveta@mail.ru

Abstract

Introduction. Idiopathic Infantile hypercalcemia, type 2 (IIH2) is an ultra-rare autosomal recessive disorder characterized by hypercalcemia, low parathyroid hormone (PTH) serum level, hypercalciuria, nephrocalcinosis (NC) and/or urolithiasis. IIH2 caused by mutations in the SLC34A1 gene encodes the proximal tubular sodium–phosphate transporter NaPi-IIa.

Purpose. To evaluate clinical features and molecular characteristics of IIH2 in children with bi-allelic variants in the SLC34A1 gene, and to identify phenotypic features of the disease and potential genotype-phenotypic associations.

Materials and methods. A retrospective longitudinal study of 12 children (7M/5F) with genetically confirmed IIH2 was conducted. The median age of the patients at the first follow up was 17.5 [IQR: 11.5; 61.5] months. All children underwent molecular genetic testing using next-generation sequencing technology: whole genome sequencing (n=3), whole exome sequencing (n=5), and clinical exome sequencing (n=4). To identify genotype-phenotypic associations, the patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of the most common p.V91_A97del variant in the SLC34A1 gene in the studied cohort: Group 1 included children with the p.V91_A97del variant (n=6), Group 2 – included children without the p.V91_A97del variant (n=6).

Results. The most prevalent features of IIH2 were: medullary NC grade 2–3 in 100% of children; hypercalcemia, decreased or low normal (less than 25 pg/ml) PTH serum level, and hypercalciuria in 58.3% of patients with IIH2. A decrease in eGFR <60 ml/min/1.73 m² was detected in 33.3% (4/12) of cases at the time of inclusion in the study, but was not detected in any of the patients at the last follow-up (0/11), p=0.09; the median eGFR at the time of the first and the last evaluation was 71.9 [IQR: 59.45; 76.6] ml/min/1.73 m² vs. 74.0 [IQR: 69.5; 84] ml/min/1.73 m², respectively, p=0.23. In patients examined after

55.0 [IQR: 12.0; 66.0] months, frequency of hypercalcemia was lower: 7/12 (58.3%) at the time of inclusion in the study versus 2/11 (18.2%) at the last examination ($p=0.08$), and serum level of PTH was higher: 18.4 [IQR: 7.0; 40.8] pg/ml vs. 33.8 [IQR: 18.7; 48.9] pg/ml ($p=0.042$). According to the results of molecular genetic testing, the most common SLC34A1 variant was p.V91_A97del (50%). No clinical and genetic associations were found with the p.V91_A97del variant in the SLC34A1 gene.

Conclusion. Clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of IIH2 in Russian children were established. A greater awareness of IIH2 phenotypes will increase clinical suspicion in patients presenting nephrocalcinosis/urolithiasis, hypercalcemia, decreased serum PTH levels or hypercalciuria.

Keywords: infantile hypercalcemia, SLC34A1, children, nephrocalcinosis, parathyroid hormone, hypophosphatemia, hypercalciuria

■ ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия – это редкая генетическая причина нефрокальциноза и/или уролитиаза у детей. Этиология данного состояния долгое время оставалась неясной, пока в 2011 г. Schlingmann K.P. et al. при обследовании когорты детей с гиперкальциемией был картирован ген CYP24A1 (OMIM 126065), ответственный за синтез 25-гидроксивитамина Д-24-гидроксилазы, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма активных форм витамина Д [1]. В 2016 г., в ходе продолжающегося исследования по поиску причин развития гиперкальциемии, Schlingmann K.P. et al. была описана группа пациентов с ИИГ без мутаций в гене CYP24A1, у которых наблюдалась потеря фосфатов с мочой наряду с другими типичными для ИИГ биохимическими признаками [2]. У этой группы пациентов нарушения, наблюдаемые в гомеостазе кальция, были следствием первичного дефекта метаболизма фосфатов, вызванного генетическими вариантами в гене SLC34A1 [2, 3].

В настоящее время, учитывая молекулярную гетерогенность, выделяют 2 формы ИИГ: ИИГ1 (OMIM 143880), вызванную вариантами в гене CYP24A1, и ИИГ2 (OMIM 616963), связанную с дефектами в гене SLC34A1.

Ген SLC34A1 (OMIM 182309) кодирует натрий-фосфорный ко-транспортёр типа IIa (NaPi-IIa), относящийся к семейству переносчиков растворенных веществ 34 (SLC34), экспрессируется на апикальной мембране щеточной каймы проксимальных канальцев, играет наиболее важную роль в реабсорбции отфильтрованного фосфата из первичной мочи [4]. На транспорт фосфатов в почках с помощью NaPi-IIa влияют несколько регуляторных механизмов, которые настраивают экспрессию ко-транспортёров на апикальной мембране щеточной каймы в соответствии с физиологическими потребностями, в частности витамин Д, ПТГ, а также фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) и α -клото [5].

Патогенные варианты в гене SLC34A1 приводят к нарушению функции NaPi-IIa и снижению реабсорбции фосфата в проксимальном отделе нефрона в сочетании с подавлением синтеза ФРФ23. Гипофосфатемия вследствие потери фосфатов с мочой и снижение уровня ФРФ23 приводят к стимуляции 1α -гидроксилазы (CYP27B1), ингибированию 25,24-гидроксилазы (CYP24A1), что способствует повышению уровня активных форм витамина Д, в частности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и, как следствие, к гиперкальциемии и гиперкальциурии, нефрокальцинозу и/или уролитиазу [6] (рис. 1).

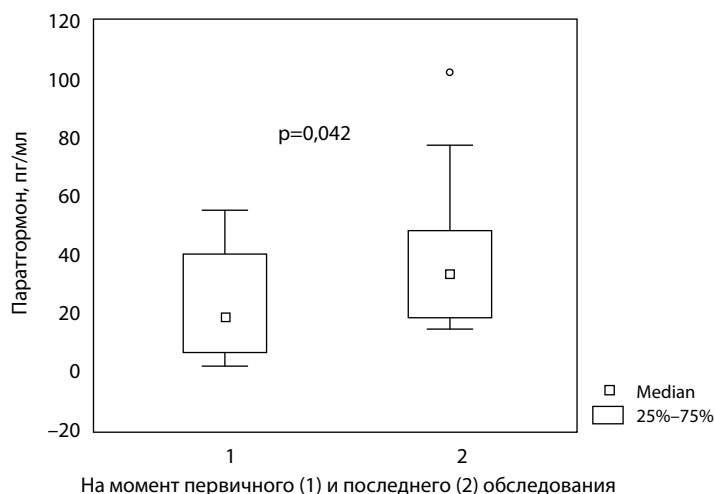


Рис. 1. Уровень паратгормона в крови у детей с идиопатической инфантильной гиперкальциемией, тип 2, на момент первичного и последнего обследования
Fig. 1. Parathyroid hormone serum level in children with idiopathic infantile hypercalcemia type 2 in the first and the last follow-up

Клиническая картина ИИГ2 гетерогенна и зависит от возраста пациентов. Наиболее часто на первом году жизни у пациентов с ИИГ2 наблюдается гиперкальциемия с сопутствующими яркими клиническими проявлениями в виде отставания физического и психомоторного развития, рвоты, дегидратации, полиурии, неврологических расстройств [2, 7]. По мере роста у большинства носителей биаллельных патогенных вариантов в гене SLC34A1 наблюдается быстрая нормализация повышенного уровня кальция и сниженного уровня фосфата в сыворотке крови, при этом медуллярный нефрокальциноз различной степени выраженности присутствует практически у всех пациентов [7, 8].

Истинная распространенность ИИГ2 в настоящее время остается неизвестной [9]. Наиболее многочисленное исследование, опубликованное к настоящему времени, насчитывает 19 пациентов с биаллельными и 29 пациентов с моноаллельными вариантами в гене SLC34A1 [7].

У пациентов с ИИГ2 идентифицированы различные варианты мутаций в гене SLC34A1: миссенс-, нонсенс-, сплайсинг-варианты, делеции, инсерции и др. [7]. Согласно прогнозируемой структурной модели NaPi-IIa, большинство этих патогенных вариантов, по-видимому, находятся в доменах трансмембранных спиралей [10]. Несколько генетических вариантов были протестированы *in vitro* в ооцитах Хепорус или в клетках почек опоссума и продемонстрировали снижение функции мутировавших переносчиков в основном из-за дефектов транспорта [11].

В настоящее время в России отсутствуют опубликованные исследования ИИГ2 у пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинические и молекулярно-генетические характеристики ИИГ2 у детей с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 с выявлением фенотипических особенностей течения заболевания и потенциальных генотип-фенотипических ассоциаций.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 детей (5 девочек и 7 мальчиков) с генетически подтвержденной ИИГ2, которые наблюдались в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с 2012 по 2024 г.

Критерием включения в исследование было наличие молекулярно-генетически подтвержденной ИИГ2 с гомозиготными (n=2) или компаунд-гетерозиготными (n=10) вариантами в гене SLC34A1. Пациенты с моноаллельными вариантами в гене SLC34A1 в исследование не включались.

Всем пациентам проводилась оценка физического развития на основании массы и роста детей в соответствии с возрастом с расчетом индекса стандартного отклонения (Standard Deviation Score – SDS).

Лабораторное обследование включало биохимическое исследование крови с определением уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) по стандартным методикам; исследование уровня ПТГ в крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа; определение уровней 25(ОН)Д и 1,25(ОН)₂Д в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; разовый и суточный биохимические анализы мочи с определением экскреции кальция, фосфора, креатинина. В разовом (вторая утренняя порция мочи) биохимическом анализе мочи определялись кальций / креатининовый индекс (референсные значения в соответствии с возрастом [12]), канальцевая реабсорбция фосфатов (КРФ), которая рассчитывалась по формуле [13]

$$\text{КРФ (\%)} = (1 - \text{креатинин крови} \times \text{фосфор мочи}) \times 100 / \text{креатинин мочи} \times \text{фосфор крови}.$$

Снижение КРФ оценивалось при снижении расчетного параметра менее 85% [13]. Расчет коэффициента максимальной тубулярной реабсорбции фосфатов по отношению к рСКФ (ТмРФ/рСКФ) осуществляли по формулам в зависимости от значений КРФ [13]:

- при $\text{КРФ} \leq 85\%$ $\text{ТмРФ/рСКФ} = \text{КРФ} \times \text{фосфор крови};$
- при $\text{КРФ} \geq 86\%$ $\text{ТмРФ/рСКФ} = \alpha \times \text{фосфор крови},$ где $\alpha = 0,3 \times \text{КРФ} / (1 - (0,8 \times \text{КРФ})).$

Снижение ТмРФ/рСКФ оценивалось при ТмРФ/рСКФ менее референсных значений по полу и возрасту [13, 14].

В суточном биохимическом анализе мочи оценивалось отношение экскреции кальция к массе тела (норма менее 0,1 ммоль/кг/сут для всех возрастов [15] пациентов).

Гипофосфатемия определялась при снижении уровня фосфора в крови ниже референсных значений для конкретного пола и возраста [16]. Для исключения влияния

половых и возрастных различий на референсные значения активности ЩФ проводился расчет Z-score ЩФ, который выполнялся по следующей формуле [17]:

$$Z\text{-score} = (\sqrt{\text{значения ЩФ}} - \text{среднее значение } \sqrt{\text{значений ЩФ для возрастной группы}}) / SD$$
 (стандартное отклонение) значений $\sqrt{\text{ЩФ}}$ для возрастной группы.

Состояние функций почек у пациентов с ИИГ2 определялось по «прикроватной» формуле Шварца с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) [18].

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с определением степени выраженности повышения эхогенности медуллярного слоя (медуллярный нефрокальциноз): 1-я степень – наличие ободка повышенной эхогенности вокруг пирамидок, 2-я степень – диффузное повышение эхогенности пирамидок («белые пирамидки»), 3-я степень – диффузное повышение эхогенности пирамидок с наличием акустической тени [19, 20].

Молекулярно-генетический анализ был проведен по технологии секвенирования нового поколения (NGS) методом парно-концевого чтения – клиническое секвенирование экзона (n=4), полное секвенирование экзона (n=5) и генома (n=3). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Секвенирование экзона образцов ДНК выполнялось с помощью секвенатора Illumina HiSeq2500 (Illumina Inc., San Diego; CA) со средним покрытием целевой области секвенирования не менее 70x, с полнотой секвенирования целевой области с покрытием, гарантирующим точность прочтения нуклеотидов не менее 98%. Полногеномное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе DNBSEQ-G400 методом парно-концевого прочтения (2x150 b.p.) со средним покрытием целевой области 30x, с использованием набора MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep Set (BGI, Beijing, China) для подготовки библиотек.

Биоинформатический анализ был выполнен с применением баз данных, включая PolyPhen-2 [21], SIFT [22], HGMD [23], ClinVar [24], GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), 1000genomes (<http://www.internationalgenome.org>), OMIM (<https://www.omim.org>). Потенциальная патогенность выявленных мутаций оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии (2015) по совокупности сведений литературы, расчетных, функциональных и популяционных данных [25] и руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования [26].

Нумерация кодирующей последовательности гена SLC34A1 представлена по референсу NM_003052.5 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Для выявления генотип-фенотипических ассоциаций пациенты с ИИГ2 были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия наиболее часто встречающегося в исследуемой когорте варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1: 1-я группа – дети с вариантом p.V91_A97del (в гетерозиготном состоянии n=6), 2-я группа – дети без варианта p.V91_A97del (n=6).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили). Значимость различий для непараметрических количественных переменных по одному признаку

оценивали по ранговому U-критерию Манна – Уитни. Оценку значимости качественных бинарных признаков в независимых группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями применялся метод ранговой корреляции по Спирмену. Сравнение 2 зависимых групп по 1 признаку проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Первыми проявлениями заболевания с одинаковой частотой были жалобы на снижение аппетита, недостаточную прибавку в массе, задержку роста или выявление медуллярного нефрокальциноза при УЗИ почек в рамках скринингового обследования (33,3% (4/12)); абактериальную бессимптомную лейкоцитурию в 25% (3/12) наблюдений и гипопаратиремию, выявленную при обследовании по другим причинам у 8,4% (1/12) пациентов. Медиана возраста появления первых симптомов составила 1,5 [ИКР: 1,0; 13,5] месяца; на момент первичного обследования и клинической постановки диагноза – 17,5 [ИКР: 11,5; 61,5] месяца. В динамике было обследовано 91,7% (11/12) детей, длительность наблюдения составила 55,0 [ИКР: 12,0; 66,0] месяца.

Задержка физического развития со снижением SDS роста и массы тела ≤ -2 на момент включения в исследование имела место в 25% (3/12) случаев, в динамике

Таблица 1
Клиническая характеристика детей с ИИГ2
Table 1
Clinical characteristics of children with IIH2

№ пациента	Пол	Возраст, мес*	Ca ²⁺ /Са общ. в крови, ммоль/л	P в крови, ммоль/л	ПТГ в крови, пг/мл	КРФ, %	Са/Сг мочи, ммоль/ммоль/Са мочи, ммоль/кг/сут	НК, степень	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Ж	21	1,33↑/2,55	1,63	20,2↓	82,6↓	1,14/0,04	2	75,9
2	М	171	1,25/2,46	1,24↓	н/д	67,7↓	0,2/0,01	0	80,9
3	М	13	1,36↑/2,69↑	2,09	29	81,8↓	0,16/0,016	3	45,8
4	М	10	1,36↑/2,64↑	1,7	15,5↓	84,4↓	1,28/0,24↑	3	71,0
5	Ж	2	н/д/2,92↑	1,72	3↓	н/д	2,68↑/н/д	2	60,0
6	М	63	1,25/ н/д	н/д	3↓	н/д	1,15↑/н/д	2	115,0
7	М	60	1,32/2,34	1,61	55	87,22	0,89/0,17↑	2	73,0
8	М	149	1,23/2,58	1,26↓	40,8	91,1	0,24/0,12↑	2	72,8
9	М	15	1,33↑/2,53	1,84	48,2	91,6	0,15/0,006	2	77,3
10	Ж	5	1,47↑/2,83↑	2,19	8,6↓	87,22	3,34↑/0,3↑	3	32,8
11	Ж	16	1,37↑/2,45	1,13↓	7↓	71,96↓	1,52↑/0,12↑	3	58,9
12	Ж	19	1,28/2,21	1,49	18,4↓	82,7↓	1,42/0,05	2	67,5

Примечания: * возраст на момент первичного обследования; НК – нефрокальциноз; н/д – нет данных; КРФ – канальцевая реабсорбция фосфатов.

наблюдения задержки роста не наблюдалось (0/11), $p=0,21$, снижение массы тела выявлено у 9% (1/11) детей, $p=0,59$. Умеренно выраженные костные деформации нижних конечностей наблюдались у 50% (6/12) пациентов. Полиурии/полидипсии не наблюдалось ни у одного из пациентов.

Гиперкальциемия различной степени выраженности, гиперкальциурия, снижение уровня ПТГ на момент первичного обследования были выявлены с одинаковой частотой у 58,3% (7/12) детей (табл. 1), в динамике наблюдения гиперкальциемия сохранялась у 18,2% (2/11) пациентов ($p=0,08$), гиперкальциурия и снижение уровня ПТГ в крови имели место у 27,3% (3/11) ($p=0,18$ и $p=0,21$ соответственно). Медиана уровня ПТГ в крови в динамике наблюдения была статистически значимо выше, чем на момент включения в исследование: 33,8 [ИКР: 18,7; 48,9] нг/мл против 18,4 [ИКР: 7,0; 40,8] нг/мл, $p=0,042$ (рис. 1). Снижение уровня фосфора было выявлено в 25% (3/12) случаев на момент первичного обследования и сохранялось в динамике наблюдения у 9,1% (1/11) детей, $p=0,59$. Частота снижения ТмРФ/рСКФ на момент включения в исследования составила 20% (2/10), на момент последнего обследования снижение ТмРФ/рСКФ имело место в 30% (3/10) ($p=1,0$) случаев. Повышение активности ЩФ было выявлено у 27,3% (3/11) и 9,1% (1/11) детей на момент первичного и последнего обследования соответственно, $p=0,58$, Z-score ЩФ статистически значимо снизился в динамике наблюдения: $-0,05$ [ИКР: $-1,29$; $1,37$] против $-1,5$ [ИКР: $-3,05$; $-1,26$], $p=0,021$. Уровни $25(\text{ОН})_2\text{Д}$ и $1,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ исследовались у 10 из 12 детей (83,3%), повышения данных метаболитов витамина Д не было зафиксировано ни у одного из пациентов. Медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени выявлялся при УЗИ почек у 91,7% (11/12) детей с ИИГ2. Уролитиаз имел место у 16,7% (2/12) пациентов с ИИГ2.

Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² было выявлено в 33,3% (4/12) случаев на момент включения в исследование и не наблюдалось ни у одного из пациентов в динамике наблюдения (0/11), $p=0,09$; медиана рСКФ на момент первичного и последнего исследования составила 71,9 [ИКР: 59,5; 76,6] мл/мин/1,73 м² против 74,0 [ИКР:

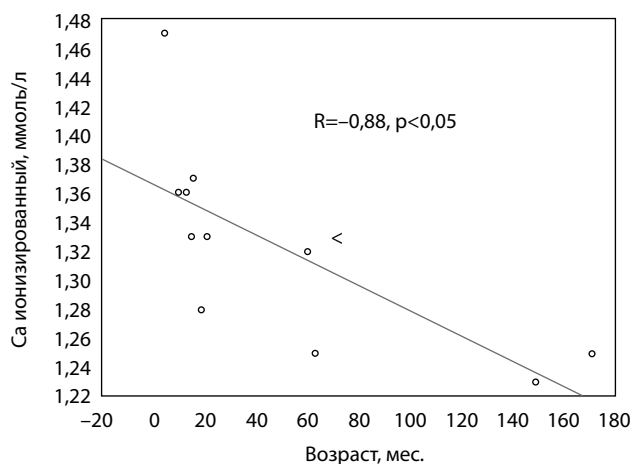


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем кальцием крови и возрастом детей с идиопатической инфантильной гиперкальциемией, тип 2

Fig. 2. Correlation between serum calcium level and age of children with idiopathic infantile hypercalcemia, type 2

69,5; 84,0] мл/мин/1,73 м² соответственно, $p=0,23$. В группе детей с ИИГ2 установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем кальция крови и возрастом пациентов на период первичного обследования (Ca^{2+} $R=-0,88$, $p<0,05$; Ca общий $R=-0,68$, $p<0,05$) (рис. 2).

В исследуемой когорте пациентов по результатам молекулярно-генетического обследования были выявлены различные уникальные варианты в гене SLC34A1: миссенс-варианты ($n=5$), делеции-инсерции со сдвигом рамки считывания ($n=1$), делеции-инсерции без сдвига рамки считывания ($n=4$), нонсенс-варианты ($n=1$) и синонимичный вариант ($n=1$), варианты сплайсинга ($n=2$). Наиболее частым SLC34A1 вариантом был c.271_291del (p.91_97del), который встречался у 50% ($n=6$) пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами. Идентифицированы ранее не описанные варианты с неизвестным клиническим значением: c.1438_1440delTTC (p.Phe480del), c.(?_1175-45)_(1291+26_?)del, c.1016T>C (p.Ile339Thr) (табл. 2).

Таблица 2
Результаты молекулярно-генетического исследования у детей с ИИГ2 ($n=12$)
Table 2
Findings of molecular genetic testing in children with IIH2 ($n=12$)

№ пациента	Вариант (кДНК)	Вариант (белок)	Экзон/интрон	Генотип	Патогенность
1	c.899G>A	p.Ser300Asn	8	Гомозигота	VUS
2	c.820_825delinsCC	p.Phe274ProfsTer11	7	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
3	c.464T>C	p.Leu155Pro	5	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1438_1440delTTC	p.Phe480del	13		VUS
4	c.1614G>A	p.Trp538Ter	13	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
5	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный
6	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.(?_1175-45)_(1291+26_?)del	p.(?)	11		VUS
7	c.388+2T>C	p.(?)	4	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13		Патогенный
8	c.398C>T	p.Ala133Val	4	Гомозигота	Патогенный
9	c.458G>T	p.Gly153Val	5	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный
10	c.1006-1G>A	p.(?)	9	Компаунд-гетерозигота	Патогенный
	c.1016T>C	p.Ile339Thr	10		VUS
11	c.1449G>A	p.Ser483Ser	13	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.271_291del	p.V91_A97del	4		Патогенный
12	c.460_480dup	p.Ile154_Val160dup	5	Компаунд-гетерозигота	Вероятно-патогенный
	c.272_292del	p.V91_A97del	4		Патогенный

Примечание: VUS – вариант с неизвестным клиническим значением.

Таблица 3
Клиническая характеристика детей с ИИГ2 в зависимости от наличия варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1
Table 3
Clinical characteristics of children with IIH2 depending on the presence of variant p.V91_A97del in the gene SLC34A1

Показатель	Пациенты с вариантом p.V91_A97del в гене SLC34A1 (n=6)	Пациенты без варианта p.V91_A97del в гене SLC34A1 (n=6)	p
Возраст, мес.	15,5 (10,0; 19,0)	40,5 (13,0; 63,0)	0,48
Пол, м : д	3 : 3	4 : 2	1,0
Ca ²⁺ в крови, ммоль/л	1,33 (1,28; 1,36)	1,32 (1,25; 1,36)	0,79
Ca общий в крови, ммоль/л	2,49 (2,45; 2,64)	2,58 (2,55; 2,69)	0,53
↓Р крови, п (%)	2/6 (33,3%)	1/5 (20%)	1,0
ПТГ в крови, пг/мл	15,5 (7,0; 18,4)	24,6 (8,6; 40,8)	0,42
рСКФ*, мл/мин/1,73 м ²	69,3 (60,2; 77,3)	72,9 (45,8; 75,9)	1,0
рСКФ**, мл/мин/1,73 м ²	78,7 (73,9; 85,4)	71,8 (69,5; 74,1)	0,17
↓КРФ, п (%)	4/5 (80%)	2/5 (40%)	0,52
НК 2–3-й степени, п (%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)	1,0

Примечания: в таблице представлены значения медиан приведенных показателей и интерквартильный размах (ИКР) (25-й и 75-й перцентили); * рСКФ на момент первичного обследования; ** рСКФ на момент последнего обследования; ПТГ – паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; КРФ – канальцевая реабсорбция фосфатов; НК – нефрокальциноз.

Поиск генотип-фенотипических ассоциаций проводился между пациентами с вариантом с.271_291del (p.91_97del) (n=6, все в компаунд-гетерозиготном состоянии) и без данного варианта (n=6). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Уровень кальция, ПТГ крови, частота выявления гипофосфатемии в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ, гиперкальциурии, уровень рСКФ и частота выявления медуллярного нефрокальциноза 2–3-й степени были сопоставимы в исследуемых группах (табл. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование впервые демонстрирует результаты клинико-лабораторной и генетической характеристики, а также результаты динамического наблюдения за российской когортой детей с ИИГ2.

Первые клинические проявления ИИГ2 не специфичны и появляются в первые месяцы жизни пациентов, что подтверждается результатами настоящего исследования – снижение аппетита, недостаточная прибавка массы тела, задержка роста имели место у трети детей с ИИГ2 в возрасте 1,5 [ИКР: 1,0; 13,5] месяца, а также результатами исследований Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], где у носителей биаллельных вариантов SLC34A1 на первом году жизни ведущими клиническими проявлениями были полиурия, задержка роста, рвота и запоры, которые, вероятно, были связаны с гиперкальциемией.

Превалирующими клинико-лабораторными проявлениями ИИГ2 у обследованной нами группы пациентов являлись двусторонний медуллярный нефрокальциноз 2–3-й степени, гиперкальциемия, гиперкальциурия, низкий уровень ПТГ в крови. Полученные результаты исследования соотносятся с результатами исследований

Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], в которых у всех пациентов (100%) с ИИГ2 выявлялся медуллярный нефрокальциноз, при этом гиперкальциемия имела место у 87,5% пациентов в исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] и только у трети пациентов в исследовании Brunkhorst M. с соавт. [7], что, возможно, имеет возрастную взаимосвязь.

Результаты представленного нами исследования подтверждают наличие взаимосвязи между степенью выраженности и частотой выявления гиперкальциемии и возрастом детей с ИИГ2: получена статистически значимая сильная обратная корреляционная связь между уровнем кальция крови и возрастом пациентов, а также тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциемии в динамике наблюдения. Аналогичные результаты наличия обратной зависимости между возрастом пациентов и степенью выраженности гиперкальциемии были получены Schlingmann K.P. с соавт. [2] при обследовании детей с ИИГ2 и Gurevich E. с соавт. [27] при обследовании гетерогенной группы детей с гиперкальциемией.

Результаты данного исследования демонстрируют, что низкий уровень ПТГ в крови в раннем возрасте является частым проявлением ИИГ2 в российской когорте детей. В динамике наблюдения у большинства пациентов уровень ПТГ в крови соответствовал референсным значениям, а медиана уровня ПТГ в крови была статистически значимо выше, чем при первичном обследовании. Ранее проведенные исследования Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7] также демонстрируют высокую частоту выявления сниженного уровня ПТГ в крови в раннем детском возрасте с уменьшением данного показателя в динамике наблюдения за пациентами с ИИГ2.

Гиперкальциурия у детей с ИИГ2, по результатам проведенного нами исследования, была зарегистрирована в 58,3% случаев, что сопоставимо с частотой выявления гиперкальциурии в исследованиях Schlingmann K.P. с соавт. [2] и Brunkhorst M. с соавт. [7], которая имела место у 75 и 46,7% пациентов в каждом из исследований соответственно. В динамике наблюдения отмечена тенденция к снижению частоты выявления гиперкальциурии как по результатам настоящего исследования (58,3 против 27,3%, $p=0,18$), так и по результатам Brunkhorst M. с соавт. [7], где частота выявления гиперкальциурии при последнем обследовании составляла 30 против 46,7% на момент первичного обследования.

У пациентов с ИИГ2 нарушение гомеостаза кальция явно преобладает над первичным дефектом метаболизма фосфатов, обусловленного нарушением функции NaPi-IIa. По результатам настоящего исследования, так же как и по данным других исследований [2, 7], гипофосфатемия в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ без признаков рахита имеет место у 20–25% пациентов с ИИГ2 при первичном обследовании со снижением частоты выявления в динамике наблюдения.

Повышение активности ЩФ по результатам проведенного исследования было выявлено чуть менее чем у трети детей на момент первичного обследования без взаимосвязи с уровнем фосфора крови и наличием явлений рахита. В динамике наблюдения без назначения какой-либо терапии z-score ЩФ статистически значимо снизился, что в полной мере соотносится с результатами Brunkhorst M. с соавт. [7], которые продемонстрировали аналогичное снижение z-score ЩФ.

Основным ограничением данного исследования явилось отсутствие возможности определения ФРФ23, который, по результатам экспериментальных исследований

на животных, напрямую зависит от уровня фосфора в крови [6]. Эта взаимосвязь наблюдалась и в исследованиях на людях, хотя и с неоднозначными результатами [28]. У пациентов с мутациями в SLC34A1 гипофосфатемия, вследствие снижения реабсорбции фосфатов, снижает выработку ФРФ23, что имеет диагностическое значение при состояниях, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена. В исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] уровень ФРФ23 определялся у половины обследованных пациентов на момент нормализации показателей кальция и фосфора крови и был в пределах референсных значений, что не позволяет делать какие-либо выводы об уровне данного показателя и его патогенетической роли на момент активных клинико-лабораторных проявлений заболевания.

По результатам настоящего исследования уrolитиаз имел место у 16,7% детей с ИИГ2, что сопоставимо с частотой выявления уrolитиаза у пациентов с биаллельными вариантами в гене SLC34A1 в исследовании Brunkhorst M. с соавт. (10% (2/20)) [7]. При этом у носителей гетерозиготных вариантов в гене SLC34A1 уrolитиаз выявлялся значительно чаще и достигал 30% на момент последнего обследования [7], что соотносится с гипотезой о том, что гетерозиготное носительство вариантов SLC34A1, по-видимому, представляет собой предрасположенность к развитию уrolитиаза, а реализация предрасположенности требует дополнительных генетических и эпигенетических факторов. В нескольких исследованиях по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) SLC34A1 был предложен в качестве одного из генов-кандидатов, связанных с уrolитиазом [29, 30]. В настоящее время отсутствует четкое понимание причин более высокой частоты выявления уrolитиаза у носителей моноаллельных вариантов в гене SLC34A1 по сравнению с носителями биаллельных вариантов.

По накопленным к настоящему моменту данным, ИИГ2 не относится к заболеваниям с прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек, что подтверждается результатами исследования Brunkhorst M. с соавт. [7], а также результатами настоящего исследования, продемонстрировавшего повышение рСКФ в динамике наблюдения. Однако учитывая немногочисленность исследований, а также непродолжительный период наблюдения за пациентами с ИИГ2, выводы о темпах прогрессирования заболевания еще только предстоит сделать.

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований показал, что в исследуемой нами когорте российских детей с ИИГ2 наиболее часто выявляемым вариантом в гене SLC34A1 явился c.271_291del (p.91_97del), который ранее был описан как патогенный, приводящий к делеции 7 аминокислот без сдвига рамки считывания. Данный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD с частотой 1,7% в общей популяции и 2,7% в финской популяции. В исследовании Schlingmann K.P. с соавт. [2] сообщалось о 3 из 16 пациентов с вариантом p.91_97del в гене SLC34A1 в компаунд-гетерозиготном состоянии с полным симптомокомплексом ИИГ2, а результаты функционального анализа свидетельствовали о нарушении функции NaPi-IIa.

До настоящего времени отсутствуют литературные данные о наличии генотип-фенотипических ассоциаций у пациентов с ИИГ2. В ходе представленного исследования проводилось сопоставление фенотипов пациентов с ИИГ2 с SLC34A1 генотипом p.91_97del в гетерозиготном состоянии и без него. Отсутствие различий в уровне кальция и ПТГ в крови, частоте выявления гипофосфатемии в сочетании со снижением ТмРФ/рСКФ, гиперкальциурии, медуллярного нефрокальциноза, а также уровня

рСКФ свидетельствует о том, что наличие варианта p.91_97del в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими патогенными/вероятно-патогенными вариантами не смягчает фенотип ИИГ2, как это было описано у пациентов с вариантом p.91_97del в гомозиготном состоянии [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные являются результатами первого в России исследования по изучению клинико-генетических характеристик, а также поиску генотип-фенотипических ассоциаций у детей с ИИГ2.

Степень выраженности и частота выявления основных клинико-лабораторных проявлений ИИГ2 снижаются с возрастом пациентов, что необходимо учитывать в дифференциально-диагностическом поиске у детей с нефрокальцинозом/уролитиазом и нарушением кальций/фосфорного обмена. Пациенты с ИИГ2 не демонстрируют прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек в краткосрочной перспективе, долгосрочные прогнозы требуют длительных катамнестических наблюдений. Российская когорта пациентов с ИИГ2 имеет «горячую точку» в гене SLC34A1 (с.271_291del (p.91_97del)). Наличие SLC34A1 варианта p.91_97del в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими патогенными/вероятно-патогенными вариантами не оказывает влияния на фенотип ИИГ2.

Повышение осведомленности о возрастных особенностях течения ИИГ2, а также понимание, что нарушение гомеостаза кальция может преобладать над первичным дефектом метаболизма фосфатов, будут способствовать увеличению клинической настороженности специалистов в отношении данной патологии у пациентов с гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом/уролитиазом. Молекулярно-генетическое исследование вариантов в гене SLC34A1 направлено на раннюю верификацию заболевания с целью определения тактики ведения пациентов. Требуются дальнейшие когортные исследования пациентов с ИИГ2, которые позволят изучить долгосрочный прогноз и эффективность терапии препаратами фосфора.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011;365:410–21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864
2. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:604–14. doi: 10.1681/ASN.2014101025
3. Kido, S., Kaneko, I., Tatsumi, S., et al. Vitamin D and Type II Sodium-Dependent Phosphate Cotransporters. Phosphate and Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:86–97. doi: 10.1159/000346786
4. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341–59. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729
5. Navarro-García JA, Fernandez-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12902. doi:10.1111/eci.12902
6. Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*. 2005;146:5358–64. doi: 10.1210/en.2005-0777
7. Brunkhorst M, Brunkhorst L, Martens H, et al. Presentation and outcome in carriers of pathogenic variants in SLC34A1 and SLC34A3 encoding sodium-phosphate transporter NPT 2a and 2c. *Kidney Int*. 2025 Jan;107(1):116–129. doi: 10.1016/j.kint.2024.08.035
8. Gordon RJ, Li D, Doyle D, et al. Digenic Heterozygous Mutations in SLC34A3 and SLC34A1 Cause Dominant Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2392–2400. doi: 10.1210/clinem/dgaa217
9. Amar A, Majmundar AJ, Ullah I, et al. Gene panel sequencing identifies a likely monogenic cause in 7% of 235 Pakistani families with nephrolithiasis. *Hum Genet*. 2019;138:211–219. doi: 10.1007/s00439-019-01978-x
10. Fenollar-Ferrer C, Patti M, Knopfel T, Werner A, Forster IC, Forrest LR. Structural fold and binding sites of the human Na(+)-phosphate cotransporter NaPi-II. *Biophys J*. 2014;106:1268–79. doi: 10.1016/j.bpj.2014.01.043

11. De Paolis, Elisa, Scaglione, Giovanni Luca, De Bonis, Maria, Minucci, Angelo and Capoluongo, Ettore. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: from genotype to phenotype. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019;57(11):1650–1667. doi:10.1515/cclm-2018-1208
12. Matos V, van Melle G, Boulat O, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr*. 1997;131(2):252–7. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70162-8
13. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(Pt2):201–6. doi: 10.1177/000456329803500203
14. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt6):631–56. doi: 10.1177/0004563214521399
15. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):149–57. doi: 10.1007/BF00866297
16. Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem*. 1988;34:1622–5.
17. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):7–11. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.02
18. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;4(11):1832–643. doi: 10.2215/CJN.01640309
19. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):403–413. doi: 10.1007/s00467-008-1073-x
20. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, et al. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol*. 1999;29(1):68–72. doi: 10.1007/s002470050539
21. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*. 2010;7(4):248–249. doi: 10.1038/nmeth0410-248
22. Ng P.C., Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res*. 2001;11(5):863–874. doi: 10.1101/gr.176601
23. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., et al. Human Gene Mutation Database (HGMD®): 2003 update. *Hum. Mutat*. 2003;21(6):577–581. doi: 10.1002/humu.10212
24. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(1):862–868. doi: 10.1093/nar/gkv1222
25. Aziz N, Bale S, Bick D, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30
26. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenkov M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. (in Russian)
27. Gurevich E, Levi S, Borovitz Y, et al. Childhood Hypercalciuric Hypercalcemia With Elevated Vitamin D and Suppressed Parathyroid Hormone: Long-Term Follow Up. *Front Pediatr*. 2021;9:752312. doi: 10.3389/fped.2021.752312
28. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3144–9. doi: 10.1210/jc.2006-0021
29. Arcidiacono T, Mingione A, Macrina L, et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies. *Am J Nephrol*. 2014;40:499–506. doi: 10.1159/000369833
30. Urabe Y, Tanikawa C, Takahashi A, et al. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002541. doi: 10.1371/journal.pgen.1002541

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.005>



Моторенко Н.В.¹ ✉, Титова Н.Д.², Винник А.В.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

³ Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

Анализ соотношения степени воронкообразной деформации грудной клетки с тяжестью дисплазии соединительной ткани у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Моторенко Н.В. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Титова Н.Д. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Винник А.В. – научное редактирование статьи.

Для цитирования: Моторенко Н.В., Титова Н.Д., Винник А.В. Анализ соотношения степени воронкообразной деформации грудной клетки с тяжестью дисплазии соединительной ткани у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):219–228. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.005>

Подана: 06.02.2025

Принята: 12.05.2025

Контакты: nmotorenko31@mail.ru

Резюме

Введение. Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) – наиболее часто встречаемая среди всех деформаций грудной клетки. Согласно современным теориям, данное заболевание представляет собой проявление синдромов дисплазии соединительной ткани, обусловленных нарушением синтеза ткани на генетическом уровне. Врожденные и наследственные аномалии соединительной ткани становятся основой развития многих патологических состояний у детей и оказывают отрицательное влияние на течение заболевания. Анализ зависимости различных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани от тяжести деформации грудной клетки позволяет оценивать прогрессирование заболевания и выбирать оптимальные сроки для оперативного лечения.

Цель. Проанализировать зависимость степени ВДГК от фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 82 пациента с установленным диагнозом «воронкообразная деформация грудной клетки I, II и III степени», проходивших обследование и оперативное лечение на базе травматолого-ортопедического отделения УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница». Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, инструментальные методы исследования.

Результаты. У пациентов с ВДГК отмечается прямая заметная, статистически значимая взаимосвязь степени деформации грудной клетки и тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) ($r=0,582$, $p=0,000$). Анализируя фенотипические признаки, определяющие степень тяжести НДСТ, выявлено, что у пациентов с III степенью ВДГК достоверно чаще, чем у пациентов с I степенью, были выявлены такие костно-суставные изменения, как сколиоз/кифоз (66,7% vs 35,0%,

$\chi^2=4,38$, $p=0,037$), плоскостопие (45,8% vs 15,0%, $\chi^2=4,78$, $p=0,029$), гипермобильность суставов (20,8% vs 0%, $\chi^2=4,31$, $p=0,038$). Среди висцеральных проявлений у детей с ВДГК лидировали: малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана (ПМК) I и II степени (28,0%), дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ) (59,8%)), миопия (7,3%), нефроптоз (4,9%). С увеличением степени деформации частота выявления висцеральных признаков НДСТ достоверно росла: при сравнении частоты встречаемости внутренних маркеров НДСТ у пациентов с III степенью ВДГК с пациентами с I степенью отмечается увеличение диагностированных малых аномалий развития сердца: ПМК (50,0% vs 10,0%, $\chi^2=8,04$, $p=0,005$) и ДХЛЖ (79,2% vs 35,0%, $\chi^2=8,8$, $p=0,004$).

Заключение. Выраженность воронкообразной деформации грудной клетки имеет прямую корреляционную связь с тяжестью недифференцированной дисплазии соединительной ткани, чем больше фенотипических и морфологических признаков, определяющих степень тяжести НДСТ, тем выше степень деформации грудной клетки. Определение фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у пациентов с ВДГК может служить одним из возможных критериев прогнозирования скорости прогрессирования деформации и использоваться для выбора оптимальных сроков оперативного вмешательства.

Ключевые слова: воронкообразная деформация грудной клетки, дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, признаки, диагностика

Motorenko N.¹ ✉, Titova N.², Vinnik A.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Analysis of the Correlation between the Degree of Funnel Chest Deformity and the Severity of Connective Tissue Dysplasia in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Motorenko N. – analysis of scientific material, study design, reference list compilation, text writing, abstract writing; Titova N. – analysis of scientific material, scientific editing; Vinnik A. – scientific editing.

For citation: Motorenko N., Titova N., Vinnik A. Analysis of the Correlation between the Degree of Funnel Chest Deformity and the Severity of Connective Tissue Dysplasia in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):219–228. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.005>

Submitted: 06.02.2025

Accepted: 12.05.2025

Contacts: nmotorenko31@mail.ru

Abstract

Introduction. Funnel chest deformity (FCD) is the most common of all chest deformities. According to modern theories, this disease is a manifestation of connective tissue dysplasia syndromes caused by impaired tissue synthesis at the genetic level. Congenital

and hereditary abnormalities of connective tissue are the basis for many pathological conditions in children and have a negative impact on the course of the disease. Analyzing the dependence of various signs of undifferentiated connective tissue dysplasia on the severity of chest deformity allows assessing the disease progression and selecting the optimal timing for surgical treatment.

Purpose. To analyze the dependence of the degree of FCD on phenotypic and visceral markers of undifferentiated connective tissue dysplasia in children.

Materials and methods. The study included 82 patients with the established diagnosis "Funnel chest deformity of I, II and III degrees", who underwent examination and surgical treatment at the traumatology and orthopedic department of the Gomel Regional Children's Clinical Hospital. The examination included collection of complaints, case history, clinical examination, and instrumental diagnostic methods.

Results. In patients with FCD, a direct, noticeable, statistically significant correlation between the degree of chest deformity and the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) ($r=0.582$, $p=0.000$) was revealed. When analyzing phenotypic features that determine the severity of UCTD, it was found that in patients with grade III FCD, the following bone and joint changes were detected significantly more often than in those with grade I: scoliosis/kyphosis (66.7% vs. 35.0%, $\chi^2=4.38$, $p=0.037$), flat feet (45.8% vs. 15.0%, $\chi^2=4.78$, $p=0.029$), and joint hypermobility (20.8% vs. 0%, $\chi^2=4.31$, $p=0.038$). Among the visceral manifestations in children with FCD, the following prevailed: minor anomalies in cardiac development (mitral valve prolapse (MVP) of grades I and II (28.0%), additional left ventricular chords (ALC) (59.8%)), myopia (7.3%), and nephroptosis (4.9%). With an increase in the degree of deformation, the frequency of detection of visceral signs of UCTD significantly increased: comparing the frequencies of internal UCTD markers in patients with grade III FCD with those in grade I patients, an increase in diagnosed minor anomalies of cardiac development is observed: MVP (50.0% vs. 10.0%, $\chi^2=8.04$, $p=0.005$) and ALC (79.2% vs. 35.0%, $\chi^2=8.8$, $p=0.004$).

Conclusion. The severity of funnel chest deformity has a direct correlation with the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD): the more is the number of phenotypic and morphological features determining UCTD severity, the higher is the degree of chest deformity. Determining phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in patients with FCD can serve as one of the possible criteria for predicting the rate of deformity progression and may be used to select the optimal timing of surgical intervention.

Keywords: funnel chest deformity, children, undifferentiated connective tissue dysplasia, signs, diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) характеризуется западением грудины и передних отделов ребер, уменьшением объема грудной клетки, смещением и аномалиями развития сердца, сосудистого пучка и легких. ВДГК является наиболее распространенной врожденной деформацией грудной клетки с частотой 1/400 новорожденных (0,25%) [1]. Однако истинная заболеваемость и распространенность ВДГК пока еще не установлены и могут быть намного выше, чем описанные

в настоящее время показатели, поскольку не проводилось крупномасштабных популяционных исследований [2]. Мужчины страдают от этого заболевания в три-пять раз чаще, чем женщины. Прямой расовой предрасположенности не наблюдается, хотя деформация чаще описывается у европеоидов, чем у афроамериканцев, латиноамериканцев или азиатов [3, 4]. В настоящее время существует множество гипотез и теорий возникновения ВДГК: как следствие чрезмерного роста грудино-реберных хрящей, которые опережают рост ребер и вворачивают грудину внутрь грудной клетки; как результат врожденных аномалий диафрагмы; теория избыточного интритматочного давления на переднюю грудную стенку плода при его неправильном положении.

Генетическая предрасположенность к ВДГК, вероятно, существует, так как до 54% пациентов имеют положительный семейный анамнез [5, 6]. В 1820 году Коулсон был первым, кто предположил роль генетических факторов в развитии ВДГК. Анализ генеалогического древа по наследованию деформации показывает множественные модели наследования в различных семейных исследованиях. Таким образом, для некоторых семей наблюдалось простое менделевское наследование с аутосомно-рецессивным, доминантным с пониженной пенетрантностью и вовлеченными генами, сцепленными с X-хромосомой [7]. Роль наследственного фактора подтверждается не только наличием данной патологии у других членов семьи, но и сочетанием сопутствующих диспластических признаков: арахнодактилией, пролапсом митрального клапана, дисплазией ушных раковин, гиперэластичностью кожи.

Однако эти теории не получили широкой поддержки и были опровергнуты более поздними исследованиями. Куршманн был первым, кто сообщил о связи между ВДГК и заболеваниями соединительной ткани [8]. В 1936 году он описал случай воронкообразной грудной клетки с сопутствующей арахнодактилией и эктопией.

Ведущая роль в формировании ВДГК принадлежит диспластическому процессу, об этом свидетельствует повышенная экскреция оксипролина – продукта распада коллагена. Согласно многочисленным исследованиям, ВДГК относится к недифференцированным порокам развития соединительной ткани мультифакторной природы с прогрессивным течением, в основе которых лежат нарушения синтеза, распада или морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса, возникающие при определенной генетической предрасположенности в периоде раннего эмбриогенеза или на постнатальном этапе под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. Непропорциональное разрастание реберных хрящей, гистопатологические изменения содержания коллагена в реберных хрящах и аномальное заднее прикрепление диафрагмы к грудины являются способствующими факторами формирования деформации [9]. Исследователи высказали различные мнения относительно теорий избыточного роста и нарушения роста. Однако эти гипотезы не обязательно являются взаимоисключающими, поскольку как гиперпластический рост, так и метаболические нарушения, приводящие к ухудшению биомеханических свойств, могут играть роль в деформации реберного хряща у пациентов с ВДГК [10]. Семейный анамнез деформации грудной клетки и заболеваний соединительной ткани, таких как синдром Марфана, у 5% пациентов является дополнительным фактором, подтверждающим данную гипотезу [11, 12].

Соотношения между тяжестью недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выраженностью ВДГК и наличием ее различных висцеральных

и фенотипических признаков у детей изучены недостаточно. Однако анализ сочетаемости различных признаков НДСТ со степенью ВДГК может в определенной мере служить одним из возможных критериев прогнозирования скорости прогрессирования деформации и использоваться для выбора оптимальных сроков оперативного вмешательства [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать зависимость степени ВДГК от фенотипических и висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 82 пациента с ВДГК I, II, III степени, проходивших обследование и лечение на базе УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» с 2019 по 2024 год. С целью уточнения диагноза «ВДГК» проводилось комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования. Дети обследовались на наличие внешних и/или внутренних признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Степень дисплазии соединительной ткани определялась по схеме (табл. 1), предложенной Т. Милковской-Дмитровой и А. Каракашевым.

Первая, легкая, степень диагностируется при наличии двух главных признаков, 2-я, средняя, – при наличии трех главных и двух-трех второстепенных или трех-четырёх главных и одного-двух второстепенных, 3-я, тяжелая, – при наличии пяти главных и трех второстепенных признаков.

Т.И. Кадуриной и Л.Н. Аббакумовой (2006) предложен метод балльной оценки значимости отдельных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и выделены три степени тяжести [14]. При первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12, при умеренной – 23. При выраженной степени тяжести сумма составляет 24 и более балла.

Для определения степени тяжести деформации и показаний к оперативному лечению использовали индекс Халлера, рассчитываемый как соотношение поперечного к передне-заднему размеру грудной клетки. I степень встречалась у 20 (24,4%) пациентов, II степень деформации – у 38 (46,3%) пациентов, III степень – у 24 (29,3%) пациентов. Медиана возраста детей – 14 лет. Из них 61 мальчик (74,4%) и 21 девочка (25,6%).

Таблица 1
Диагностические критерии дисплазии соединительной ткани
Table 1
Diagnostic criteria for connective tissue dysplasia

Основные признаки	Второстепенные признаки
Плоскостопие Выраженная венозная сеть на коже Готическое небо Гипермобильность суставов Патология зрения Деформация позвоночника и грудной клетки Увеличение растяжимости и дряблость кожи Арахнодактилия	Аномалии ушных раковин Аномалии зубов Преходящие суставные боли Вывихи и подвывихи суставов Птеригодактилия Грыжи

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10.0. Описательные статистики численных показателей представлены в виде Me – медиана показателя, Q1, Q3 – первый и третий квартиль: Me (Q1, Q3). Значения качественной переменной представлялись в виде абсолютных чисел (долей в %), а их сравнение проводилось при помощи критерия Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для корреляционного анализа качественных показателей использовался коэффициент Спирмена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими жалобами пациентов с ВДГК являлись: одышка при минимальной физической нагрузке, кардиалгии, повышенная утомляемость, сердцебиение, головокружение (рис. 1).

Было выявлено, что с увеличением степени деформации увеличивалось количество жалоб у пациентов с ВДГК I, II, III степени. Так, детей с III степенью деформации достоверно чаще по сравнению с детьми с ВДГК I степени беспокоили одышка при минимальной физической нагрузке (80,8% vs 0%, $p < 0,001$), кардиалгии (76,9% vs 15,0%, $p < 0,001$), повышенная утомляемость (76,9% vs 20,0%, $p < 0,001$). Жалобы на сердцебиение (38,5% vs 15,0%, $p = 0,08$) и головокружение (26,9% vs 10,0%, $p = 0,15$), несмотря на отсутствие достоверных различий, чаще имелись у пациентов с III степенью ВДГК.

У 91,5% детей с ВДГК имеются множественные признаки системного дефекта соединительной ткани. Отягощенная наследственность по деформации грудной клетки, чаще по линии отца, отмечалась в 43,9% случаев. Анализ распределения пациентов по степени дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста показал, что выраженной зависимости от возраста нет, так как преобладают пациенты подростковой группы, что обусловлено акцентированием внимания на недостатках внешности, а у данных пациентов встречаются все степени дисплазии.

Фенотип пациентов с ВДГК достоверно чаще формировали изменения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде: сколиоза и/или кифосколиоза (51,2%),

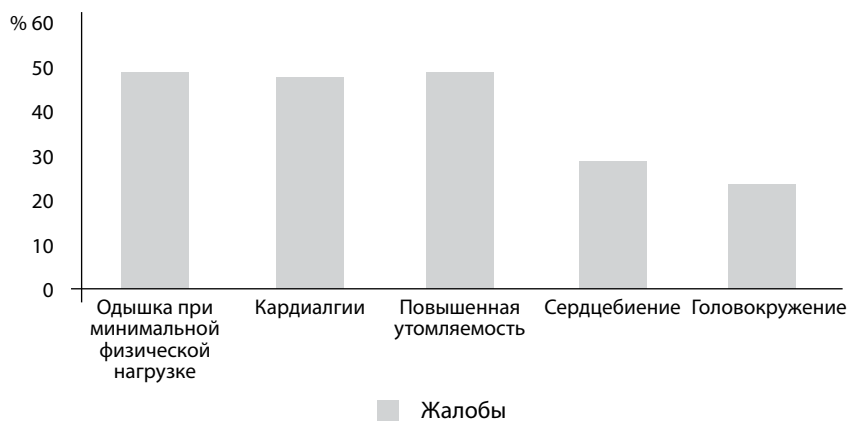


Рис. 1. Ведущие жалобы пациентов с ВДГК
Fig. 1. Main complaints of patients with FCD

плоскостопия (28,0%), гипермобильности суставов (переразгибание в локтевых и лучезапястных суставах, симптом большого пальца, избыточная тыльная флексия в голеностопных суставах) – 10,9%. Характерной особенностью было сочетание указанных признаков.

Преобладали дети с астеническим типом телосложения (40; 48,8%). Индекс массы тела у пациентов с I степенью ВДГК составил 18,1 (17,4–19,1), со II степенью ВДГК – 17,5 (16,3–18,3), с III степенью – 17,8 (17,2–19,4). Внешний вид данных пациентов отличался преобладанием продольных размеров тела над поперечными, высоким ростом при относительно низкой массе тела, длинными верхними и нижними конечностями с удлинением кистей и стоп.

В зависимости от степени деформации грудной клетки были выявлены особенности фенотипического портрета пациентов. У пациентов с III степенью ВДГК достоверно чаще, чем у пациентов с I степенью, были обнаружены такие костно-суставные изменения, как сколиоз/кифоз (66,7% и 35,0% соответственно, $\chi^2=4,38$, $p=0,037$), плоскостопие (45,8% и 15,0% соответственно, $\chi^2=4,78$, $p=0,029$), гипермобильность суставов (20,8% и 0% соответственно, $\chi^2=4,31$, $p=0,038$). Изменения со стороны кожи также чаще наблюдались у пациентов с III степенью ВДГК, чем у пациентов с I степенью, несмотря на отсутствие достоверных различий: повышенная растяжимость кожи (25,0% и 10,0% соответственно, $\chi^2=1,65$, $p=0,199$), приросшие мочки (20,8% и 10,0% соответственно, $\chi^2=0,96$, $p=0,328$), нежная кожа (25,0% и 5,0% соответственно, $\chi^2=3,26$, $p=0,071$), поперечная исчерченность стоп (8,3% и 5,0% соответственно, $\chi^2=0,191$, $p=0,663$). Данные представлены в табл. 2.

Среди внутренних маркеров НДСТ у детей с ВДГК лидировали: малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана (ПМК) I и II степени (28,0%), дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ) (59,8%)), миопия (7,3%), нефроптоз (4,9%). У пациентов с III степенью ВДГК достоверно чаще в сравнении с пациентами с I степенью ВДГК диагностирован ПМК (50,0% и 10,0% соответственно, $\chi^2=8,04$, $p=0,005$) и ДХЛЖ (79,2% и 35,0% соответственно, $\chi^2=8,8$, $p=0,004$). При сравнении частоты встречаемости внутренних маркеров НДСТ у пациентов с I и II степенью ВДГК также отмечается увеличение количества диагностированных малых аномалий развития сердца: ПМК (23,7% и 10,0% соответственно, $\chi^2=1,59$, $p=0,2$) и ДХЛЖ (60,5% и 35,0% соответственно, $\chi^2=3,41$, $p=0,065$), несмотря на отсутствие достоверных различий. Нефроптоз и тугоухость наблюдались только у пациентов с III степенью ВДГК.

При анализе распределения пациентов по степени дисплазии соединительной ткани в зависимости от степени деформации грудной клетки выявлено, что наиболее часто у пациентов с ВДГК встречалась средняя степень дисплазии соединительной ткани (54,9%), легкая степень диагностирована в 41,5% случаев, а выраженная – в 3,6%.

С увеличением степени деформации грудной клетки отмечалась прямая зависимость увеличения степени дисплазии соединительной ткани. Легкая степень НДСТ чаще встречалась у пациентов с I степенью ВДГК (90,0%), средняя степень – у пациентов с II и III степенью ВДГК (57,9% и 87,5% соответственно), выраженная степень дисплазии соединительной ткани наблюдалась только у пациентов с III степенью ВДГК. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 2
Внешние и внутренние маркеры дисплазии соединительной ткани у пациентов с ВДГК
Table 2
External and internal markers of connective tissue dysplasia in patients with FCD

Признаки ДСТ		Пациенты с ВДГК		
		I степень (n=20)	II степень (n=38)	III степень (n=24)
Костно-суставные изменения	Деформация грудной клетки	20 (100%)	38 (100%)	24 (100%)
	Сколиоз/кифоз	7 (35,0%)	19 (50,0%)	16 (66,7%)
	Долихоцефалия	0	0	1 (4,2%)
	Гипермобильность суставов	0	4 (10,5%)	5 (20,8%)
	Плоскостопие	3 (15,0%)	9 (23,7%)	11 (45,8%)
Изменения кожи	Повышенная растяжимость кожи	2 (10,0%)	5 (13,2%)	6 (25,0%)
	Выраженная венозная сеть	0	3 (7,9%)	2 (8,3%)
	Приросшие мочки	2 (10,0%)	6 (15,8%)	5 (20,8%)
	Нежная кожа	1 (5,0%)	3 (7,9%)	6 (25,0%)
	Поперечная исчерченность стоп	1 (5,0%)	3 (7,9%)	2 (8,3%)
Внутренние признаки ДСТ	Пролапс митрального клапана	2 (10,0%)	9 (23,7%)	12 (50,0%)
	Дополнительная хорда левого желудочка	7 (35,0%)	23 (60,5%)	19 (79,2%)
	Миопия	0	2 (5,3%)	4 (16,7%)
	Нефроптоз	0	0	4 (16,7%)
	Тугоухость	0	0	1 (4,2%)

Таблица 3
Распределение пациентов с ВДГК по степени НДСТ в зависимости от степени деформации грудной клетки
Table 3
Distribution of patients with FCD by the degree of UCTD depending on the degree of chest deformation

Степень ВДГК	Легкая степень НДСТ	Средняя степень НДСТ	Выраженная степень НДСТ
I	18 (90,0%)	2 (10,0%)	0
II	16 (42,1%)	22 (57,9%)	0
III	0	21 (87,5%)	3 (12,5%)
Всего	34 (41,5%)	45 (54,9%)	3 (3,6%)

Количественная оценка выраженности признаков НДСТ у пациентов с ВДГК показала, что у детей с I степенью ВДГК количество баллов варьировало от 6 до 13, Ме – 9,0 [6,0; 10,0]. У пациентов со II степенью ВДГК диапазон значений колебался от 8 до 17, Ме – 12,0 [10,0; 14,0]. У пациентов с III степенью ВДГК количество баллов составило от 12 до 25, Ме – 14,0 [13,0; 16,0]. Данные представлены на рис. 2.

С увеличением степени деформации грудной клетки наблюдается увеличение количества баллов и, соответственно, увеличение степени дисплазии соединительной ткани. При проведении корреляционного анализа в группах пациентов выявлена прямая заметная, статистически значимая взаимосвязь степени деформации грудной клетки с количеством баллов, определяющих выраженность НДСТ ($r=0,582$, $p=0,000$).

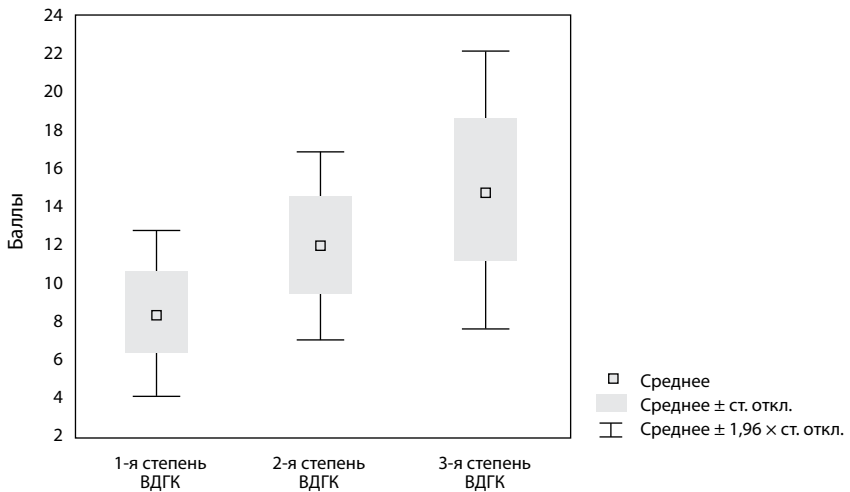


Рис. 2. Количественные признаки выраженности НДСТ у детей с ВДГК
Fig. 2. Quantitative signs of UCTD severity in children with FCD

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В фенотипической картине пациентов с ВДГК преобладают костно-суставные изменения, а также признаки дисплазии сердечно-сосудистой системы на фоне минимальных отклонений со стороны кожи.

Прослеживается прямая созависимость степени тяжести НДСТ и степени деформации грудной клетки: чем больше фенотипических и морфологических признаков, определяющих степень тяжести НДСТ, тем выше степень деформации грудной клетки, что может быть использовано для ранней диагностики степени ВДГК и планирования своевременного оперативного лечения. Определение фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у пациентов с ВДГК может служить одним из возможных критериев прогнозирования скорости прогрессирования деформации и применяться для выбора оптимальных сроков оперативного вмешательства.

Учитывая особенности фенотипической и висцеральной картины, пациентам с ВДГК II и III степени и высокой степенью соединительнотканной дисплазии обосновано назначение препаратов, улучшающих метаболизм соединительной ткани, для коррекции эндотелиальных изменений и повышения эффективности лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Obermeyer R.J. Chest wall deformities in pediatric surgery. *Surg Clin North Am.* 2012;92:669–84. doi: 10.1016/j.suc.2012.03.001
2. Biavati M. Prevalence of pectus excavatum in an adult cohort assessed by chest radiographic measurements. *PLoS One.* 2020;15. doi: 10.1371/journal.pone.0232575e0232575
3. Koumbourlis A.C. Lung growth and function in children and adolescents with idiopathic pectus excavatum. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:339–343. <https://doi.org/10.1002/ppul.20062>
4. Fonkalsrud E.V. Current treatment of pectus excavatum. *World J Surg.* 2003;27:502–8. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7025-5>
5. Kloth K. Epidemiology of pectus excavatum: a clinical study and literature review. *Eur J Pediatr Surg.* 2022;32:316–320. doi:10.1055/s-0041-1729898
6. David W.L. Current concepts in the etiology and pathogenesis of pectus excavatum in humans: a systematic review. *J Clin Med.* 2022;11:1241. <https://doi.org/10.3390/jcm11051241>

7. Creswick H.A. A family study of the inheritance of pectus excavatum. *J Pediatr Surg* 2006;41:1699–1703. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.05.071>
8. Curschmann H. Über erbliche Arachnodaktylie. *Nervenarzt*.1936;9:624.
9. Fokin A.A. Anatomical, histological and genetic characteristics of congenital deformities of the chest wall. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21:44–57. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2009.03.001>
10. Anssen N. Pectus excavatum and carinatum: a narrative review of epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, and classification. *J Thorac Dis*. 2024 Feb 29;16(2):1687–1701. doi: 10.21037/jtd-23-957
11. Behr K.A. Frequency of Marfan syndrome and cardiac anomalies in patients with chest wall deformities. *J Pediatr Surg*. 2019;54:1926–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.11.017>
12. Billar R.J. The association between pectus excavatum and congenital genetic disorders: a systematic review and practical guide for the treating clinician. *J Pediatr Surg*. 2021;56: 2239–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.04.016>
13. Goremykin I.V. Ratio of degree of funnel chest deformity with severity of connective tissue dysplasia in children. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(3):842–845. (in Russ.)
14. Abbakumova L.N. Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic and management standards. Russian draft recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):5–36. (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED745-36>

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.006>



Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В. ✉,
Безруков Т.Д.

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Головная боль при ожирении у детей: роль инструментальных методов исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Отто Н.Ю., Филипчук А.В.; анализ данных и написание текста – Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В., Безруков Т.Д.; научное редактирование – Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А.

Для цитирования: Отто Н.Ю., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В., Безруков Т.Д. Головная боль при ожирении у детей: роль инструментальных методов исследования. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):229–238. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.006>

Подана: 14.11.2024

Принята: 11.04.2025

Контакты: filipchuk777797@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить диагностическое значение эхоэнцефалографии, боковой рентгенографии черепа, электроэнцефалографии и реоэнцефалографии при головной боли у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

Материалы и методы. Пациенты разделены на 2 группы: первая – 186 детей (девочки – 96; мальчики – 90) с конституционально-экзогенным ожирением и вторая – 186 детей группы контроля (девочки – 136; мальчики – 50), представленная условно здоровыми детьми с нормальным индексом массы тела.

Результаты. В основной группе выявлены изменения со стороны инструментальных показателей: признаки легкой внутричерепной гипертензии на эхоэнцефалографии, усиление пальцевых вдавлений на рентгенограммах черепа, умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии. Изменения на эхоэнцефалографии и на рентгенограммах черепа в боковой проекции имеют прямую корреляцию с головной болью. Головная боль, усиление пальцевых вдавлений, углубление гипофизарной ямки на боковых рентгенограммах черепа чаще регистрируются у девочек из группы ожирения. У 70,8% детей основной группы выявлен дистонический тип реоэнцефалографии и у 20,8% – гипертонический. Не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между изменениями на эхоэнцефалографии головного мозга, боковой рентгенографии черепа, электроэнцефалографии и реоэнцефалографии и следующими признаками: степенью ожирения, коэффициентом стандартного отклонения индекса массы тела.

Заключение. Указанные методы исследования могут быть использованы для повышения качества диагностики и персонализированной тактики ведения детей с конституционально-экзогенным ожирением, независимо от степени ожирения.

Ключевые слова: дети, ожирение, головная боль, М-ЭХО, рентгенография черепа, электроэнцефалография

Otto N., Dzhumagaziev A., Bezrukova D., Sosinovskaya E., Filipchuk A. ✉, Bezrukov T.
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Headache in Children with Obesity: Role of Instrumental Research Methods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Otto N., Filipchuk A.; data analysis and text writing – Otto N., Dzhumagaziev A., Bezrukova D., Sosinovskaya E., Filipchuk A., Bezrukov T.; scientific editing – Otto N., Dzhumagaziev A., Bezrukova D.

For citation: Otto N., Dzhumagaziev A., Bezrukova D., Sosinovskaya E., Filipchuk A., Bezrukov T. Headache in Children with Obesity: Role of Instrumental Research Methods. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):229–238. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.006>

Submitted: 14.11.2024

Accepted: 11.04.2025

Contacts: filipchuk777797@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate diagnostic values of echoencephalography, lateral skull radiography, electroencephalography and rheoencephalography in headache in children with exogenous constitutional obesity.

Materials and methods. All patients were divided into two groups: the first group, the main one, included 186 children (96 girls and 90 boys) with exogenous constitutional obesity, and the second group, the control one, was represented by 186 conditionally healthy children with normal body mass index (136 girls and 50 boys).

Results. In the main group, changes in instrumental parameters were identified: signs of mild intracranial hypertension on echoencephalography, increased finger impressions on skull radiographs, and moderate diffuse changes in the bioelectrical activity of the brain according to electroencephalography data. Changes in echoencephalography and lateral skull radiographs have a direct correlation with headache. Headache, increased finger impressions, and deepening of the pituitary fossa on lateral skull radiographs are more often recorded in girls from the obesity group. The dystonic type of rheoencephalography was detected in 70.8% of children in the main group and the hypertonic one in 20.8%. No statistically significant correlation was found between changes in brain echoencephalography, lateral skull radiography, electroencephalography and rheoencephalography, and in the following signs: degree of obesity, and standard deviation coefficient of body mass index.

Conclusion. The above examination methods can be used to improve the quality of diagnosis and personalized management tactics for children with exogenous constitutional obesity, irrespective of degree of obesity.

Keywords: children, obesity, headache, M-ECHO, skull radiography, electroencephalography

■ ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост конституционально-экзогенного ожирения (КЭО) по всему миру, его осложнения с вовлечением в патологический процесс различных систем

человеческого организма, которые могут интегрироваться в самостоятельные хронические заболевания уже в детском возрасте, коморбидное разнообразие вокруг КЭО обуславливают потребность в дальнейшем исследовании этого заболевания [1–4]. Изучение проблемы КЭО у детей с целью его первичной и вторичной профилактики является государственной и общенациональной задачей. Решение этой задачи с учетом полиморбидности заболевания КЭО диктует необходимость разработки и внедрения системы федеральных и региональных профилактических и лечебных мероприятий [5–8].

В последние годы появились научные публикации о влиянии КЭО на функциональный и морфологический статус головного мозга (ГМ): взаимосвязь с головной болью (ГБ) и мигренью, развитием идиопатической внутричерепной гипертензии (ВЧГ), изменением кровотока и биоэлектрических потенциалов.

Головная боль является одним из самых распространенных и приводящих к инвалидности заболеваний во всем мире [9] и характеризуется заметным ростом распространенности среди подростков [10]. Крупномасштабное норвежское исследование (более 30 тыс. взрослых) демонстрирует, что ожирение тела, как общее, так и абдоминальное, связано с более высокой распространенностью мигрени по сравнению с контрольной группой [11].

Подтверждено, что существует связь между ожирением и головной болью у взрослых, однако доказательства такой связи у детей и подростков до сих пор неоднозначны. Так, если в работе S. Ravid et al. (2013) при ретроспективном обследовании 181 ребенка показано, что, независимо от типа головной боли (головная боль напряжения, мигрень), высокий процентный показатель индекса массы тела был связан с повышенной частотой головных болей и инвалидностью [12], то в исследовании X.X. Bu et al. (2022) 713 детей и подростков, у которых также изучалась взаимосвязь между ожирением и головной болью, при использовании ROC-анализа такой связи выявлено не было [13].

Авторы солидного систематического обзора и метаанализа с оценкой связи ожирения и мигрени у детей (C. Quispe-Vicuña et al., 2023), в который включили 8 исследований (6 поперечных, 1 исследование методом «случай – контроль» и 1 когортное) с участием 16556 пациентов, и с проведением оценки достоверности доказательств по GRADE сделали вывод: «связь между ожирением и мигренью была неопределенной, но исследования с более высоким методологическим качеством показали повышенную вероятность». Отмечается «необходимость будущих лонгитюдных исследований с надлежащим контролем сопутствующих факторов» [14].

Анализ результатов однофотонной эмиссионной томографии (более 35 тыс., США) показал, что более высокий ИМТ у взрослых коррелировал со снижением кровотока во всех областях мозга (в покое и при концентрации внимания), в том числе и в гиппокампе, который ассоциируется с риском развития болезни Альцгеймера [15]. Исследование биоэлектрической активности головного мозга (БЭАГМ), по данным российских исследователей, свидетельствует о нейрофизиологических нарушениях у детей с КЭО: было установлено, что на фоновой записи α - (альфа) волновой активности у всех пациентов была выявлена выраженная дезорганизация БЭАГМ. Частотная характеристика α -ритма не выходила за рамки возрастной нормы, у 68% модуляция по амплитуде была нечеткой, преобладала высокоамплитудная характеристика β - (бета) ритма, у 32% детей депрессия была нечеткой, и у 1 ребенка при открытых

глазах депрессия α -ритма отсутствовала [16]. По данным литературы, θ - (тета) ритм в норме регистрируется у детей раннего, старшего возраста и взрослых во время сонливости. Появление θ -активности на электроэнцефалографии (ЭЭГ) в другие промежутки времени свидетельствует о снижении уровня функциональной активности коры и всего мозга в целом [17]. Снижение представленности α -ритма, повышение представленности медленных волн, повышение признаков ирритации структур мозга – все это характерно для гипоталамического синдрома пубертатного периода – симптомокомплекса, возникающего в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур центральной нервной системы (ЦНС) в период полового созревания [18]. Анализ результатов ЭЭГ, проведенный российскими учеными, выявил особенности БЭАГМ у женщин с метаболическим синдромом: увеличение мощности θ - и α -диапазонов спектра ЭЭГ в височных и лобных отведениях левого полушария с преобладанием активности правого полушария, что свидетельствует об уменьшении уровня активации височных и лобных областей левого полушария [19]. Следовательно, представляет интерес дальнейшее изучение влияния КЭО на *modus vivendi* ГМ у детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое значение эхоэнцефалографии, боковой рентгенографии черепа, электроэнцефалографии и реоэнцефалографии при головной боли у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В дебюте исследования было запланировано проведение М-ЭХО ГМ, ЭЭГ, РЭГ по методу копия – пара у 186 пациентов с КЭО (девочки – 96; мальчики – 90) и у 186 детей группы контроля (девочки – 136; мальчики – 50), проходивших обследование в Областной детской клинической больнице г. Астрахани. При наличии в анамнезе жалоб на головную боль проводилась БРГЧ. Поскольку период исследования составил более 10 лет, то по разным причинам несколько детей выбыли из наблюдения (табл. 1).

Критерии исключения для основной группы: генетические синдромы, ассоциированные с ожирением, дети, у которых ожирение развилось на фоне гипотиреоза, гипогонадизма, гиперкортицизма, а также дети, имеющие острые инфекционные

Таблица 1
Количество детей из группы КЭО и контрольной группы, прошедших инструментальное исследование (М-ЭХО ГМ, БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ)

Table 1
Number of children from the exogenous constitutional obesity group and the control group who underwent an instrumental study (M-ECHO of the brain, bioelectrical activity of the brain, EEG, REG)

Наименование проведенного исследования	Дети с КЭО, n	Дети контрольной группы, n
Всего детей	186	186
М-ЭХО	67	89
БРГЧ	62	20
ЭЭГ	24	27
РЭГ	24	0

заболевания (ОИЗ), ранее диагностированные хронические заболевания (ХЗ) в стадии обострения, ранее диагностированные заболевания ЦНС и/или периферической нервной системы (НС).

Критерии исключения для группы контроля: избыточная масса тела (ИЗМт) или ожирение, ОИЗ, ранее диагностированные ХЗ в стадии обострения, ранее диагностированные заболевания ЦНС и/или периферической НС.

Медиана (Ме) возраста детей с КЭО соответствует 13 годам [Q1: 10; Q3: 16], без ожирения – 14 годам [Q1: 11; Q3: 15]. В группу КЭО вошли дети с ИЗМт и ожирением I–IV степени. Ме коэффициента стандартного отклонения (SDS) ИМТ в группе КЭО составила +2,6 [min +1,1; max +4,5], контроль – –0,5 [min –3,0; max +1,0].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 10. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ жалоб детей с КЭО показал, что КЭО сопутствует высокая частота регистрации ГБ ($\chi^2=34,7$, $p < 0,001$) и высокого артериального давления (АД) ($\chi^2=67,6$, $p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой у детей с КЭО значительно выше шансы иметь жалобы на ГБ ($p < 0,001$, ОШ=3,86 [95% ДИ 2,43–6,11]) и высокое АД ($p < 0,001$, ОШ=25,03 [95% ДИ 8,89–70,47]). Медиана систолического АД у детей с КЭО составила 145 [min 125; max 180], диастолического – 100 [60; 120] мм рт. ст.

Первое место у детей с КЭО занимает жалоба на ГБ – 48,9 (контроль – 19,9%), на втором месте – на повышение АД – 35,4% (контроль – 2,1%), на третьем – на трофические нарушения со стороны кожи – полосы растяжения (стрии) – 22,5% (контроль – 0, $\chi^2=50,6$, $p < 0,001$). Жалоба на быструю прибавку в весе занимает только четвертую позицию в рейтинге жалоб пациентов с КЭО (ожирение – 13,4%, контроль – 0,54%).

Анализ анамнеза детей с КЭО позволил установить, что одним из наиболее часто выставляемых врачом-неврологом диагнозов является головная боль напряженного типа – 14,0% (контроль – 5,9%, $p = 0,0153$).

Таким образом, практически половина всех поступающих в стационар пациентов с КЭО предъявляли жалобы на ГБ (табл. 2).

Головная боль у девочек и мальчиков при ожирении регистрируется без статистических различий. Тем не менее данная жалоба несколько преобладает у девочек как в группе КЭО (девочки ($n=51$) – 53,1%, мальчики ($n=40$) – 44,4%), так и в группе контроля (девочки ($n=28$) – 20,5%, мальчики ($n=9$) – 18,0%).

В группе КЭО не выявлено корреляционной взаимосвязи между диадами «ГБ и степень ожирения» ($r=0,046$, $p > 0,05$), «ГБ и SDS ИМТ» ($r=0,056$, $p > 0,05$). В связи с тем,

Таблица 2
Головная боль у детей с КЭО и контрольной группы в сравнении
Table 2

Headache in children with exogenous constitutional obesity and the control group in comparison

Группы	Всего детей, n	Дети с ГБ, n (%)	χ^2	p	Всего девочек, n	Девочки с ГБ, n (%)	Всего мальчиков, n	Мальчики с ГБ, n (%)
КЭО	186	91 (48,9)	34,7	0,001	96	51 (53,1)	90	40 (44,4)
Контр. группа	186	37 (19,9)			136	28 (20,5)	50	9 (18,0)

что у девочек жалоба на ГБ встречается несколько чаще, проведен поиск корреляционной взаимосвязи между ГБ и степенью ожирения у девочек: связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая ($r=0,156$, $t=1,483$, $p=0,141$). Также у девочек с КЭО не получено зависимости между ГБ и SDS ИМТ ($p>0,05$).

В связи с жалобой на ГБ проведены обследования, направленные на поиск и выявление причин ее возникновения, в том числе связь ГБ с жалобой на высокое АД, проанализированы результаты инструментального обследования – М-ЭХО ГМ, БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ.

Жалоба на высокое АД у детей с КЭО (35,4%) преобладает более чем в 16 раз по сравнению с группой контроля (2,1%, $p<0,001$).

В группе КЭО признаки легкой ВЧГ на М-ЭХО ГМ регистрируются в 2,2 раза чаще ($\chi^2=7,32$, $t=2,86$, $p=0,004$) – 35,8% (у 24 из 67 обследуемых) по сравнению с группой контроля – 15,7% (у 14 из 89 детей) (табл. 3).

Не выявлено различий по гендерному признаку в отношении частоты регистрации легкой ВЧГ на М-ЭХО в группе КЭО: у девочек – 38,9% (у 14 из 36 обследуемых), у мальчиков – 32,3% (10 из 31). На ГБ жаловались 66,7% ($n=16$) детей из группы КЭО, у которых на М-ЭХО регистрировалась легкая ВЧГ. С помощью корреляционно-регрессионного анализа Пирсона установлена прямая связь между 2 исследуемыми признаками: ГБ и легкой ВЧГ на М-ЭХО ($r=0,265$, $t=2,230$, $p=0,029$, уравнение парной линейной регрессии: $y=0,21875+0,25347x$) – ГБ у детей с КЭО статистически значимо ассоциируется с легкой ВЧГ на М-ЭХО.

В связи с тем, что жалоба на высокое АД при КЭО также, наряду с ГБ, является доминирующей из симптомов КЭО, то возникает вопрос: существует ли взаимосвязь между этими 2 признаками (жалобами) у пациентов с КЭО? Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между жалобами на ГБ и высокое АД ($r=-0,285$, $t=2,983$, $p=0,003$, уравнение парной линейной регрессии: $y=1,00000-0,19697x$). У детей с КЭО+ГБ реже регистрируется жалоба на высокое АД.

Длительное время одним из методов диагностики в детской эндокринологии оставалась БРГЧ. Проведение БРГЧ осуществлялось с использованием рассеивающей решетки при фокусном расстоянии, равном 1 м. Признаками ВЧГ являются усиление внутреннего рельефа черепных костей и их истончение. Усиление внутреннего рельефа черепа, или так называемые пальцевые вдавления, – это отпечатки мозговых извилин и борозд больших полушарий на церебральной поверхности костей свода черепа. Длительно существующая ВЧГ может вызвать сглаживание ранее

Таблица 3
Удельный вес изменений на М-ЭХО ГМ у детей с КЭО и контрольной группы в сравнении (абс., %)
Table 3
Share of changes in the M-ECHO of the brain in children with exogenous constitutional obesity and the control group in comparison (abs., %)

Наименование группы	Всего исследований, абс.	Признаки легкой ВЧГ, выявленные на М-ЭХО ГМ		χ^2	t	p
		абс.	%			
КЭО	67	24	35,8	7,32	2,86	0,004
Контрольная группа	89	14	15,7			

выраженного внутричерепного рельефа костей черепа [20]. При проведении исследования учитывался возраст детей, при котором усиление пальцевых вдавлений на БРГЧ не является физиологичным. Установлено, что процент изменений на БРГЧ в группах сравнения не отличается: при КЭО изменения выявлены у 27,4%, в группе контроля – у 25,0% детей. Основные изменения, выявленные на рентгенограммах черепа, – это усиление пальцевых вдавлений преимущественно в теменно-затылочной области и углубление гипофизарной ямки. Надо отметить, что изменения на БРГЧ чаще встречается у девочек с ожирением по сравнению с мальчиками ($\chi^2=4,17$, $t=2,480$, $p=0,015$). БРГЧ проведена 33 девочкам, и у 13 (39,4%) выявлены изменения: у 10 – усиление пальцевых вдавлений и у 3 увеличена гипофизарная ямка; у мальчиков из 30 исследований только у 4 изменения в виде усиления пальцевых вдавлений и у 1 в сочетании с углублением гипофизарной ямки (16,7%). Анализ заключений БРГЧ показывает, что из 62 детей с КЭО, участвующих в исследовании, у 35 отмечалась ГБ, из них у 17 выявлены изменения на краниограммах черепа (48,5%). Обнаружена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между 2 признаками: ГБ и частотой выявления изменений на БРГЧ, сила связи по шкале Чеддока – умеренная ($r=0,321$, $t=2,626$, $p=0,010$, уравнение парной линейной регрессии: $y=0,11111+0,28889x$). Не выявлено статистически значимой корреляции между изменениями на БРГЧ и степенью ожирения ($r=-0,020$), SDS ИМТ ($r=-0,088$).

В исследовании запись ЭЭГ осуществлена 19 рабочими электродами, наложенными по системе 10/20, с использованием усредненных референтных ушных электродов. Запись ЭЭГ проводилась в состоянии бодрствования с проведением функциональных проб (открытие глаз, закрытие глаз, фоно-, фотостимуляция, гипервентиляция в течение 3 мин). Из 24 результатов ЭЭГ в группе КЭО только у 3 детей заключение соответствует норме (табл. 4).

Изменения на ЭЭГ выявлены у 87,5% обследуемых пациентов из группы КЭО (контроль – 85,3%). В группе детей с ожирением изменения БЭАГМ носили диффузный характер, без локальных изменений и очагов пароксизмов. Структура диффузных

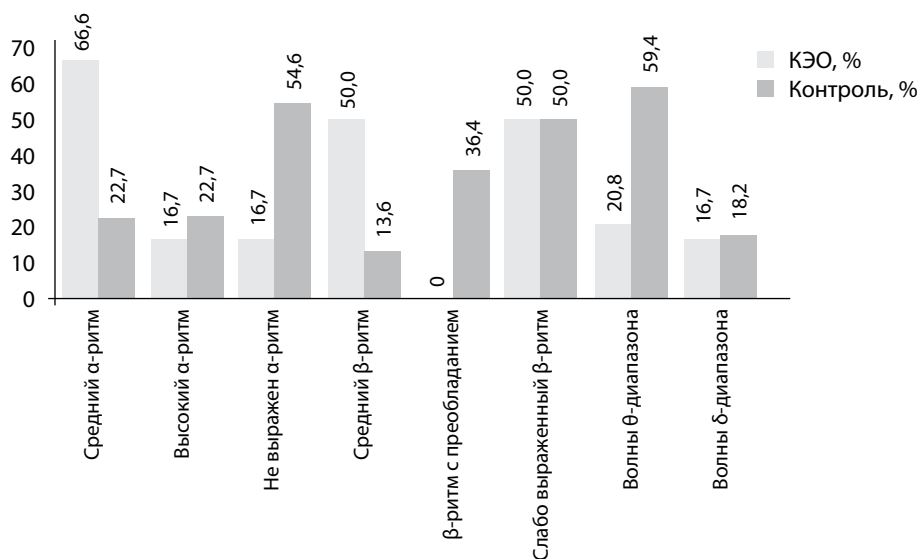
Таблица 4
Удельный вес изменений на ЭЭГ у детей с КЭО и контрольной группы в сравнении (абс., %)
Table 4
Share of changes in the EEG in children with exogenous constitutional obesity and the control group in comparison (abs., %)

Наименование группы	Всего исследований, абс.	Легкие нарушения на ЭЭГ		χ^2	t	p
		абс.	%			
КЭО	24	5	20,8	3,99	2,40	0,020
Контрольная группа	27	14	51,9			
Умеренные нарушения на ЭЭГ						
КЭО	24	16	66,7	4,39	2,47	0,017
Контрольная группа	27	9	33,3			
Эпилептическая активность выявлена						
КЭО	24	0	0,0	0,41	1,44	0,156
Контрольная группа	27	2	7,4			
Норма						
КЭО	24	3	12,5	0,02	0,59	0,557
Контрольная группа	27	2	7,4			

изменений представлена в виде дезорганизации корковой ритмики легкой – 5 (20,8%) и умеренной – 16 (66,7%) степени, неяркости ответной реакции на афферентные раздражители, с признаками ирритации неспецифических средних структур мозга преимущественно на гипоталамическом уровне, в виде наличия медленно-волновой активности θ -волн и δ -(дельта) волн диапазона. Легкие изменения регистрировались в 2,5 раза чаще в группе контроля ($\chi^2=3,99$, $t=2,40$, $p=0,020$), а умеренные – в 2 раза преобладают в основной группе (66,7%) (контроль – 33,3%) ($\chi^2=4,39$, $t=2,47$, $p=0,017$).

В группе КЭО не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между следующими признаками: всеми изменениями на ЭЭГ (легкими и умеренными) и ГБ ($r=0,209$, $t=0,828$, $p=0,421$), умеренными нарушениями БЭАГМ и ГБ ($r=0,310$, $t=1,262$, $p=0,227$), а также между умеренными нарушениями БЭАГМ и жалобами на высокое АД ($r=0,169$, $t=0,644$, $p=0,517$). Не выявлено статистически значимой корреляции между умеренными изменениями БЭАГМ и степенью ожирения ($r=-0,011$), умеренными изменениями БЭАГМ и SDS IMT ($r=0,095$, $p>0,05$). В группе КЭО преимущественно регистрировался α -ритм средней амплитуды и частоты, среднего индекса, недостаточно регулярный, наиболее выражен в затылочной области у 66,6% (контроль – 22,7%). Не выявлено статистически значимого преобладания картины медленно-волновой активности в группе КЭО по сравнению с группой контроля (см. рисунок).

У 95,8% детей с КЭО на РЭГ выявлены изменения. Это незначительное или умеренное снижение кровенаполнения в бассейнах сонных и позвоночных артерий, повышенное периферическое сосудистое сопротивление, нарушение тонуса сосудов



Показатели биоэлектрической активности мозга у детей с КЭО в сравнении с контрольной группой

Indicators of bioelectric brain activity in children with exogenous constitutional obesity in comparison with the control group

Таблица 5

Удельный вес изменений на РЭГ у детей с КЭО (абс., %)

Table 5

Share of changes in REG in children with exogenous constitutional obesity (abs., %)

Наименование изменений	Выявлено изменений, абс.	%
Дистонический тип РЭГ: изменение сосудистого тонуса с затруднением венозного оттока и низким пульсовым кровенаполнением бассейна сосудов сонных артерий	17	70,8
Гипертонический тип РЭГ: тонус сосудов в значительной степени повышен, венозный отток нарушен	5	20,8
Ангиодистонический тип РЭГ: дефект сосудистой стенки	1 (снижение эластичности сосудов)	4,2
Норма	1	4,2
Всего	24	100,0

на уровне микроциркуляции, затруднение венозного оттока в сосудах бассейнов. У 20,8% пациентов с ожирением при проведении функциональных проб с поворотом головы выявляют вертеброгенное воздействие ангиоспастического характера на гемодинамику. Все изменения представлены преимущественно дистоническим или гипертоническим типом РЭГ (табл. 5).

Дистонический тип РЭГ у детей с КЭО регистрируется статистически чаще (70,8%), чем гипертонический тип (20,8%) ($\chi^2=10,15$; $t=3,93$, $p=0,000$), и только у 1 пациента были выявлены признаки ангиодистонического типа (снижение эластичности сосудов) (4,2%) ($\chi^2=20,00$, $t=6,44$, $p=0,000$). Из 24 результатов РЭГ нормальный результат зафиксирован только у 1 пациента – 4,2%, незначительные изменения выявлены у 3 детей (12,5%), изменения умеренного характера – у 20 пациентов (83,3%, $\chi^2=21,37$, $t=6,82$, $p=0,000$). Не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между всеми учтенными изменениями на РЭГ и ГБ ($r=-0,191$), РЭГ и жалобой на высокое АД ($r=0,209$, $t=1,000$, $p=0,328$), ГБ и дистоническим типом РЭГ ($r=-0,038$), а также между РЭГ и степенью ожирения ($r=-0,148$), РЭГ и SDS ИМТ ($r=-0,062$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлено, что у пациентов с КЭО отмечается существенное преобладание ГБ ($p=0,001$). ГБ ассоциируется с такими признаками, как легкая ВЧГ на М-ЭХО ($r=0,265$) и изменения на БРГЧ в виде усиления пальцевых вдавлений и углубления гипофизарной ямки ($r=0,321$).

Легкая ВЧГ на М-ЭХО преобладает в группе КЭО ($p=0,004$), а изменения на БРГЧ чаще регистрируются у девочек с ожирением ($p=0,015$).

У детей из группы КЭО ГБ не связана с высоким АД. Между 2 этими признаками установлена отрицательная корреляция ($r=-0,285$, $p=0,003$).

Результаты ЭЭГ у детей с КЭО показывают доминирование умеренных нарушений БЭАГМ ($p=0,017$) по сравнению с контрольной группой, в которой преобладают легкие нарушения. Изменения БЭАГМ на ЭЭГ у пациентов с КЭО носили диффузный характер в виде дезорганизации корковой ритмики (легкой или умеренной), без локальных изменений и очагов пароксизмов. В группе КЭО регистрировались биоэлектрические потенциалы, представленные преимущественно α -волнами, лучше всего выраженные в затылочных отделах, что является физиологическим вариантом.

У детей с КЭО преобладает дистонический тип РЭГ (70,8%), на втором месте – гипертонический тип (20,8%).

Не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между изменениями на М-ЭХО ГМ, БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ и следующими признаками: степенью ожирения, SDS ИМТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что такие методы диагностики, как М-ЭХО ГМ, БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ, могут быть использованы для повышения качества обследования и персонализированной тактики ведения детей с КЭО и головной болью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hirsh Y.V., Teplyakov A.A. Comorbidity in childhood obesity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;4(66):328–329. (in Russian)
2. Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Zubovich A.I., et al. Characteristics of comorbid pathology in sarcopenic obesity in children. *Questions of children's dietetics*. 2023;21(6):5–12. (in Russian)
3. Rybochkina A.V., Dmitrieva T.G. Pathology of the digestive organs in obese children: problems of comorbidity. *Far Eastern Medical Journal*. 2023;1:94–98. (in Russian)
4. Dzhumagaziev A.A., Kostinov M.P., Bezrukova D.A., et al. The specifics of the immune response to SARS-COV-2 vaccination in obesity. *Astrakhan Medical Journal*. 2021;16(2):18–26. (in Russian)
5. Peterkova V.A., Bezlepikina O.B., Vasyukova O.V., et al. Clinical recommendations "Obesity in children". *Problems of endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (in Russian)
6. Samoilova Y.G., Kovarenko M.A., Oleinik O.A., et al. Comorbid conditions in obesity in children and adolescents and modern technologies for their diagnosis. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2021;100(6):105–112. (in Russian)
7. Zvyagin A.A., Fadeeva N.Y., Chubarov T.V. Steatosis and steatohepatitis in obese children: therapeutic approaches. *Russian Medical Journal*. 2022;3:9–12. (in Russian)
8. Dzhumagaziev A.A., Brysina N.R., Likhacheva N.S., et al. The dynamics of the prevalence of overweight and obesity in children of the city of Astrakhan. In the collection: *Topical issues of modern medicine*. Proceedings of the International Conference of the Caspian Littoral States. 2016. (in Russian).
9. Stovner L.J., Hagen K., Linde M., et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2
10. Li X.Y., Yang C.H., Lv J.J., et al. Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15–39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):156. doi: 10.1186/s10194-023-01693-z
11. Kristoffersen E.S., Børte S., Hagen K., et al. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study. *Headache Pain*. 2020;21(1):97. doi: 10.1186/s10194-020-01163-w
12. Ravid S., Shahar E., Schiff A. et al. Obesity in children with headaches: association with headache type, frequency, and disability. *Headache*. 2013;53(6):954–61. doi: 10.1111/head.12088
13. Bu X.X., Zhu L.H., Wang Z.M., et al. Association of obesity with headache among US children and adolescents: Evidence from NHANES 1999–2004. *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne). 2023;13:1072419. doi: 10.3389/fendo.2022.1072419
14. Quispe-Vicuña C., Soriano-Moreno D.R., De-Los-Rios-Pinto A., et al. Association between weight status and migraine in the paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1225935. doi: 10.3389/fneur.2023.1225935
15. Amen D.G., Wu J., George N., et al. Patterns of Regional Cerebral Blood Flow as a Function of Obesity in Adults. *Alzheimer's Disease International*. 2020;77(3):1331–1337. doi: 10.3233/JAD-200655
16. Taran N.N., Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., et al. Assessment of bioelectric activity of the brain in the complex diagnosis of obesity in children and adolescents. *Questions of child nutrition*. 2015;13(6):5–9. (in Russian)
17. Guzhov V.I., Vinokurov A.A. Methods of studying the structure and functional state of the brain. Automation and software engineering. 2014;3(9):80–87. (in Russian)
18. Andreeva I.N., Tochilina O.V., Akishina I.V. Influence of physical methods of treatment on the state of bioelectric activity of the brain of patients with hypothalamic syndrome of puberty. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2011;10(5):44–48. (in Russian)
19. Vasilyeva V.V., Botasheva T.L., Palieva N.V., et al. Features of bioelectric brain activity in women with metabolic syndrome. *Bulletin of the Adygea State University. Series 4: Natural, mathematical and technical sciences*. 2019;1(236):38–46. (in Russian)
20. Kulov B.B., Kozlova E.A., Asanova A.A., et al. Issues of diagnosis and treatment of intracranial hypertension. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2009;5:46–48. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.007>
УДК 616.248-616-056.52-616-0.53



Гарифулина Л.М. ✉, Ашурова М.Ж., Исламова Д.С.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Уровень пептида YY3-36 у детей с ожирением

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обработка, написание текста – Гарифулина Л.М.; сбор материала – Ашурова М.Ж.; редактирование текста – Исламова Д.С.

Для цитирования: Гарифулина Л.М., Ашурова М.Ж., Исламова Д.С. Уровень пептида YY3-36 у детей с ожирением. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):239–248. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.007>

Подана: 11.02.2025

Принята: 02.06.2025

Контакты: ms.garifulina77@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить уровень пептида YY3-36 у детей с ожирением и оценить его возможную роль в патогенезе ожирения и развитии метаболических нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 227 детей, из них 123 с экзогенно-конституциональным ожирением и 104 с нормальной массой тела. Проведен комплекс антропометрических, биохимических, иммуноферментных исследований, включая определение уровня пептида YY3-36 в сыворотке крови.

Результаты. Результаты показали статистически значимые различия в уровне пептида YY3-36 между детьми с ожирением и нормальной массой тела ($p < 0,001$). Выявлено, что мальчики с ожирением имели статистически более низкий уровень пептида YY3-36 по сравнению с девочками ($p < 0,02$). Отмечена зависимость уровня пептида YY3-36 от возраста, при этом определено снижение уровня пептида YY3-36 с 7–11-летнего возраста с наиболее низкими значениями в возрасте 16–18 лет ($p < 0,02$). Выявлена зависимость уровня YY3-36 от показателей стандартного отклонения индекса массы тела с наиболее низкими показателями при ожирении III степени. Установлена значимая корреляционная ассоциация уровня пептида YY3-36 с концентрацией инсулина в сыворотке крови, индексом резистентности к инсулину, низкими концентрациями холестерина ЛПВП и повышением триглицеридов в сыворотке крови.

Заключение. У детей с экзогенно-конституциональным ожирением снижено содержание пептида YY3-36 в сыворотке крови, связанное с полом, возрастом и степенью ожирения, а также с показателями инсулинорезистентности и уровнем липидов. Снижение секреции пептида YY3-36 у детей с ожирением может рассматриваться как один из патогенетических механизмов становления и прогрессирования ожирения у детей.

Ключевые слова: дети, ожирение, пептид YY3-36, инсулинорезистентность, липиды

Garifulina L. ✉, Ashurova M., Islamova D.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Peptide YY3-36 Level in Children with Obesity

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, processing, text writing – Garifulina L.; material collection – Ashurova M.; editing – Islamova D.

For citation: Garifulina L., Ashurova M., Islamova D. Peptide YY3-36 Level in Children with Obesity. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):239–248. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.007>

Submitted: 11.02.2025

Accepted: 02.06.2025

Contacts: ms.garifulina77@mail.ru

Abstract

Purpose. To study YY3-36 peptide levels in obese children and evaluate its possible role in the pathogenesis of obesity and in metabolic disorders.

Materials and methods. A total of 227 children were examined, of which 123 had exogenous constitutional obesity and 104 had normal body weight. A set of anthropometric, biochemical, and enzyme immunoassay studies was carried out, including YY3-36 peptide blood serum levels determination.

Results. The results obtained showed statistically significant differences in YY3-36 peptide levels between children with obesity and those with normal body weight ($p < 0.001$). It was found that obese boys had statistically lower YY3-36 peptide levels compared to girls ($p < 0.02$). A correlation between YY3-36 peptide levels and age was revealed, while a decrease in YY3-36 peptide levels was established starting from the age of 7–11 years, with the lowest pathological values at the age of 16–18 years ($p < 0.02$). A dependence of YY3-36 levels on the standard deviation of the body mass index was revealed, with the lowest values in stage III obesity. A significant correlation was established between YY3-36 peptide levels and insulin concentrations in the blood serum, insulin resistance index, low concentrations of HDL cholesterol and increased triglycerides levels in blood serum.

Conclusion. In children with exogenous constitutional obesity, peptide YY3-36 blood serum levels are reduced and associated with gender, age and degree of obesity, as well as with insulin resistance indicators and lipid levels. A decrease in YY3-36 peptide secretion in children with obesity can be considered as one of pathogenetic mechanisms of obesity in children and its progression.

Keywords: children, obesity, peptide YY3-36, insulin resistance, lipids

■ ВВЕДЕНИЕ

Ожирение у детей повсеместно распространено, все чаще встречается и является одной из самых острых медицинских и социальных проблем современной системы здравоохранения [1, 2].

Исследования последних лет доказывают, что в увеличении массы тела и развитии большого числа осложнений важную роль играет нарушение гормональной активности жировой ткани и клеток пищеварительного тракта. К данным гормонам относятся

лептин, адипонектин, грелин, пептид YY3-36. Расстройства регуляции приема пищи в первую очередь обусловлены патологической секрецией гормонов. Отмечена тесная взаимосвязь нарушения обмена гормонов с развитием инсулинорезистентности, усилением липолиза, образованием фракции атерогенных липидов [3].

На сегодняшний день одна из главных ролей в регуляции поведенческих реакций пищевой направленности принадлежит кишечному пептиду человека YY3-36. Ряд исследователей установили, что данный пептид является анорексигенным гормоном, вырабатывается в основном L-клетками дистального отдела кишечного тракта, продуцируется и выбрасывается в кровяное русло в первые минуты по окончании приема пищи. Авторами отмечено, что YY3-36, проходя через гематоэнцефалический барьер, стимулирует аркуатные ядра гипоталамической области, расположенные в стволовой части головного мозга человека, тем самым вызывая раздражение центров насыщения, что влечет за собой ограничение приема пищи. Batterham R.L. и соавторы предполагают, что пептид YY3-36 способен оказывать аналогичный с лептином гормональный эффект, и высказывают гипотезу о том, что пептид YY3-36 не что иное, как интестинальный нейрорегуляторный гормон [7].

Несмотря на то что существование пептида YY3-36 было установлено еще в 1980 г., его регуляторное воздействие на уровень и степень выраженности аппетита стали предметом исследований и обсуждений сравнительно недавно [4]. По данным профессора Xu J., дети с ожирением имеют достоверно низкие концентрации пептида YY3-36 [5], что создало предпосылки для более детального изучения его роли в формировании ожирения среди детей и подростков. Согласно исследованиям Dalia E. и соавторов, в когорте людей, страдающих ожирением, продукция данного кишечного пептида снижена в среднем на 31–37% [6].

Литературные данные последних лет о роли пептида YY3-36 в развитии ожирения довольно противоречивы и главным образом основаны на исследованиях, проведенных среди взрослых [7]. Недостаточно информации о содержании пептида YY3-36 при ожирении у детей, его взаимосвязи с полом, возрастом и прогрессированием ожирения. Данные факты способствовали интересу к изучению данного гормона у детей с ожирением и проведению сравнительной характеристики с детьми с нормальной массой тела.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень пептида YY3-36 у детей с ожирением и оценить его возможную роль в патогенезе ожирения и развитии метаболических нарушений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование. Обследованы 227 детей, проходивших диспансерный осмотр в семейных поликлиниках № 2 и № 8 Самарканда. Из них 123 ребенка с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от +2,0 до $\geq +3$ SDS) были включены в основную группу. Остальные 104 ребенка с массой тела в пределах нормы (ИМТ от $-1,0$ до $+1,0$ SDS) сформировали контрольную группу.

Критерии включения в основную группу: дети с первичным экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 7 до 18 лет; информированное согласие родителей. Критерии исключения из основной группы: ожирение, связанное с другими причинами, кроме алиментарного (нейроэндокринное, эндокринное, генетически

обусловленное); прием гормональных препаратов, иммуносупрессантов, антиагрегантов и других лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы; возраст до 7 лет или более 18 лет.

Критерии включения в контрольную группу: дети в возрасте от 7 до 18 лет; наличие параметров массы тела, отвечающих нормальным значениям в данных возрастных группах и соответствующих росту обследуемых; принадлежность обследуемых к I и II группам здоровья.

Диагноз «ожирение» ставился на основании рекомендации ВОЗ, рассчитывалось стандартное отклонение (SD (standart deviation)) ИМТ в соответствии с гендерной принадлежностью и возрастом детей, согласно центильным таблицам ВОЗ [8]. При условии наличия экзогенно-конституционального ожирения его степень была идентифицирована по классификации, предложенной Петерковой В.А. и соавт., в 2014 г. [9]: SD ИМТ 2,0–2,5 – I степень; SD ИМТ 2,6–3,0 – II степень; SD ИМТ 3,1–3,9 – III степень; SD ИМТ 4,0 и более – IV степень.

В начале исследования все дети из групп прошли тщательный первичный осмотр, включавший оценку клинического статуса и антропометрические измерения, выполненные по общепринятым стандартам. Антропометрия детей включала: определение роста, массы тела, окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ). Сравнительная характеристика полученных данных и оценка физического развития осуществлялась в соответствии со сводными центильными таблицами распределения роста и массы тела в зависимости от возраста и пола, рекомендованными ВОЗ для детей 5–19 лет [8]. На основе выполненных антропометрических измерений рассчитали индекс массы тела (ИМТ).

Исследование углеводного и липидного профиля крови проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 (Швейцария) и иммуноферментном анализаторе Roche Cobas e411 (Германия).

Определение пептида YY3-36 в сыворотке крови было выполнено на иммуноферментном анализаторе HumaReader HS с применением тест-систем ELISA DSL-10-33600 (компания Elabscience, США).

Статистическая обработка результатов нашего исследования проводилась на ПК при помощи пакета статистических программ Statistica 10. Выполнена обработка данных согласно вариационной параметрической и непараметрической статистике, рассчитаны среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m), относительные статистические параметры (частота, %). Статистическая значимость результатов оценена по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p). Сравнительный анализ изучаемых качественных параметров выполнен при помощи χ^2 -критерия Пирсона. Для определения корреляционных связей использовался коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Специфика антропометрических данных и особенностей детей, вошедших в исследование, отражена в табл. 1. Нами установлены статистически значимые различия по показателям ИМТ, SDS ИМТ, параметрам веса ребенка, ОТ. В то же время статистически значимой разницы по показателям возраста, гендера, роста, ОБ не отмечалось.

Таблица 1
Параметры основных показателей групп сравнения
Table 1
Parameters of the main indicators of comparison groups

Показатели	Дети с ожирением (n=123)	Группа контроля (n=104)	p
Возраст, лет, M±m	12,29±0,28	12,36±0,31	>0,8
Мальчики, n (%)	68 (55,2)	61 (58,6)	>0,5
Девочки, n (%)	55 (44,7)	43 (41,3)	>0,5
ИМТ, M±m	28,67±0,38	21,07±1,38	<0,001
SDS ИМТ, M±m	2,04±0,05	0,67±0,06	<0,001
Масса тела, M±m	72,48±1,88	47,59±1,30	<0,001
Рост, M±m	151,43±1,37	153,74±1,54	>0,2
ОТ, M±m	81,15±1,07	65,23±0,62	<0,001
ОБ, M±m	82,15±0,95	80,27±0,71	>0,1

Сравнительная характеристика уровня пептида YY3-36 показала его значительное снижение у детей с ожирением ($70,52 \pm 2,89$ pg/ml) по сравнению с группой контроля (табл. 2). У детей с ожирением средние значения пептида YY3-36 были в 1,5 раза ниже по сравнению с детьми, которые имеют нормальную массу тела, что говорило о нарушении секреции гормона, регулирующего пищевое поведение, у детей с повышенной массой тела ($p < 0,001$).

При определении половой зависимости секреции кишечного нейрорегуляторного пептида YY3-36 у детей с ожирением выявлено, что мальчики имели более низкий уровень пептида по сравнению с девочками ($p < 0,02$). У детей контрольной группы различий в зависимости от пола выявлено не было ($p > 0,5$) (табл. 2).

В ходе исследования была обнаружена взаимосвязь уровня пептида YY3-36 с возрастом детей. Дети старшего школьного возраста (16–18 лет), страдающие экзогенно-конституциональным ожирением, имели самый низкий уровень пептида YY3-36 ($75,61 \pm 3,00$ pg/ml) как по сравнению с показателями детей с ожирением в возрасте 12–15 лет, так и по сравнению с детьми в возрасте 7–11 лет ($p < 0,02$) (табл. 3).

Таблица 2
Средние показатели пептида YY3-36 у детей сравниваемых групп в общей выборке и в зависимости от пола

Table 2
YY3-36 peptide parameters in children from the compared groups in the general cohort and depending on gender

Группы	Пептид YY3-36 (pg/ml)			P ₂
	Всего n=123	Мальчики n=68	Девочки n=55	
Дети с ожирением	$70,52 \pm 2,89$ P ₁ < 0,001	$65,29 \pm 3,94$ P ₁ < 0,001	$76,51 \pm 3,21$ P ₁ < 0,001	<0,02
Контроль	Всего n=104	Мальчики n=61	Девочки n=42	>0,5
	$103,77 \pm 3,18$	$105,50 \pm 4,05$	$101,30 \pm 5,14$	

Примечания: P₁ – достоверность различия с аналогичной группой в контроле; P₂ – достоверность различия между мальчиками и девочками.

Параметры пептида YY3-36 у детей с нормальной массой тела имели равные по значимости уровни во всех возрастных группах и свидетельствовали об отсутствии зависимости от возраста (табл. 3).

При сравнительном анализе уровня пептида YY3-36 между основной и контрольной группами в зависимости от возраста определено статистически низкое содержание YY3-36 у детей с ожирением по сравнению с детьми группы контроля во всех возрастных группах ($p<0,001$).

Установленные факты свидетельствуют о вкладе в развитие ожирения нарушения выработки интестинального нейрорегуляторного пептида YY3-36. В младшем школьном возрасте (7–11 лет) его секреция уже была низкой, но имела компенсированный характер, тогда как у детей старшего школьного возраста вносила значимый вклад в развитие и прогрессирование ожирения при наиболее низком уровне выработки гормона.

Некоторыми авторами доказано, что показатели пептида YY3-36 отрицательно ассоциируются с ИМТ и отношением ОТ и ОБ у взрослых [7], тогда как у детей с ожирением подобных исследований проведено не было. В связи с этим представляет интерес изучение содержания пептида YY3-36 у детей в зависимости от степени ожирения.

Таблица 3
Уровень пептида YY3-36 в зависимости от возраста у детей сравниваемых групп
Table 3
YY3-36 peptide levels depending on age in children of the compared groups

Группы сравнения	Пептид YY3-36 (pg/ml)		
	7–11 лет n=25	12–15 лет n=72	16–18 лет n=26
Дети с ожирением (n=123)	75,61±3,00 $P_1<0,001$	70,99±3,58 $P_1<0,001$	65,37±3,37 $P^*<0,02$ $P_1<0,001$
Контроль (n=104)	7–11 лет n=23	12–15 лет n=62	16–18 лет n=19
	100,95±6,56	100,11±3,97	119,10±7,89

Примечания: P^* – достоверность различия по сравнению с детьми 7–9 лет у детей в группе с ожирением; P_1 – достоверность различия с аналогичной группой в контроле.

Таблица 4
Уровень пептида YY3-36 в зависимости от степени ожирения у детей
Table 4
YY3-36 peptide levels depending on the degree of obesity in children

Группа	Степень ожирения	Пептид YY3-36 (pg/ml)	P
Дети с ожирением (n=123)	Ожирение III степени ИМТ SDS 3,1–3,9; n=49	41,78±2,06	$P_1<0,0001$ $P_2<0,001$
	Ожирение II степени ИМТ SDS 2,6–3,0; n=43	77,47±3,63	$P_2<0,001$
	Ожирение I степени ИМТ SDS 2–2,5; n=31	106,31±3,11	–

Примечания: P_1 – достоверность различия по сравнению с подгруппой ИМТ SDS 2,6–3,0; P_2 – достоверность различия по сравнению с подгруппой ИМТ SDS 2–2,5.

Выявлено, что уровень пептида YY3-36 зависел от степени ожирения и имел наименьшие значения у детей с III степенью ожирения ($41,78 \pm 2,06$ pg/ml). Следует отметить статистически значимое различие уровня пептида YY3-36 между детьми с ожирением III и II степени ($p < 0,001$), между детьми с ожирением III и I степени ($p < 0,0001$), а также между детьми со II и I ($p < 0,001$) степенью ожирения, т. е. уровень пептида прогрессивно снижался при увеличении массы тела. Данная зависимость свидетельствует о значительном нарушении секреции анорексигенного пептида YY3-36 при ожирении, особенно при его тяжелой степени (табл. 4).

Предполагается, что одним из эффектов воздействия пептида YY3-36 является его способность повышать чувствительность тканей к инсулину и ингибировать липолиз, в связи с чем у детей из групп сравнения был изучен углеводный и липидный профиль и проведены корреляционные параллели с уровнем пептида.

Сравнительный профиль показателей углеводного и липидного обменов свидетельствовал о том, что, несмотря на референсные значения, у детей с ожирением уровень всех показателей был статистически либо выше, либо ниже по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Следующим этапом нашего исследования явилось определение ассоциации пептида YY3-36 с ведущими параметрами углеводного и липидного обмена у детей сравниваемых групп. Нужно отметить, что определение ассоциации пептида YY3-36 с метаболическим статусом в когорте детей, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением, в публикациях последних лет не нашло своего отражения.

Согласно полученным данным, установлена статистически достоверная сильная корреляция между концентрационными значениями пептида YY3-36, показателями иммунореактивного инсулина ($r = -0,79479$; $p < 0,05$) и параметрами индекса инсулинорезистентности НОМА-IR сыворотки крови ($r = -0,72504$; $p < 0,05$). Данные факторы говорят о вкладе патологии обмена пептида YY3-36 в развитие инсулинорезистентности у детей на фоне ожирения (табл. 6).

У детей контрольной группы уровень пептида YY3-36 слабо коррелировал с показателями инсулина, при этом связи с индексом инсулинорезистентности не наблюдалось.

Таблица 5
Средние показатели углеводного и липидного метаболизма в группах сравнения ($M \pm m$)
Table 5
Average indices of carbohydrate and lipid metabolism in comparison groups ($M \pm m$)

Показатели углеводного обмена	Дети с ожирением (n=123)	Группа контроля (n=104)	P
Глюкоза натощак, ммоль/л	$4,97 \pm 0,08$	$4,02 \pm 0,05$	$< 0,001$
Глюкоза через 120' после нагрузки	$7,48 \pm 0,12$	$6,34 \pm 0,04$	$< 0,001$
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	$5,21 \pm 0,09$	$4,52 \pm 0,04$	$< 0,001$
Инсулин, пмоль/л	$64,11 \pm 2,66$	$21,58 \pm 0,69$	$< 0,001$
Индекс ИР НОМА-IR, усл. ед.	$2,21 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,01$	$< 0,001$
Общий ХС, ммоль/л	$3,98 \pm 0,16$	$2,96 \pm 0,07$	$< 0,001$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,10 \pm 0,01$	$1,32 \pm 0,01$	$< 0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,37 \pm 0,09$	$2,60 \pm 0,04$	$< 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,17 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,03$	$< 0,001$

Примечание: P – достоверность различия между группами сравнения.

Таблица 6
Характеристика корреляционных связей уровня пептида YY3-36 с показателями углеводного и липидного обмена
Table 6
Correlations between YY3-36 peptide levels and carbohydrate and lipid metabolism parameters

Показатели	Дети с ожирением (n=123)	Группа контроля (n=104)
Глюкоза	-0,31435	-0,29421
ГГТ	-0,32109	-0,17427
Гликированный гемоглобин	-0,38291	-0,10773
Инсулин	-0,79479*	0,31804
Индекс ИР НОМА-IR	-0,72504*	-0,21955
Общий холестерин	-0,27656	-0,11478
ХС-ЛПВП	0,611373*	0,349569
ХС-ЛПНП	0,23895	-0,20039
Триглицериды	-0,67928*	0,31078

Примечание: * $p < 0,05$.

Мы получили сведения о достоверно значимой сильной прямой корреляционной связи между концентрациями пептида YY3-36 и холестерина ЛПВП ($r=0,611373$; $p < 0,05$). В то же время нами установлена сильная обратная корреляционная ассоциация между концентрациями пептида YY3-36 и параметрами триглицеридемии сыворотки крови ($r = -0,67928$; $p < 0,05$) (табл. 6). В контрольной группе подобных взаимосвязей выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи пептида YY3-36 – пищевого гормона – с нарушением углеводного и липидного обмена при ожирении у детей, что, вероятно, способствует развитию метаболических осложнений.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе последних лет широко обсуждаются проблемы учащения экзогенно-конституционального ожирения у детей в связи с нарушением выработки гормонов, регулирующих пищевое поведение [3, 5].

Результаты наших исследований также показали достаточно значимые различия в уровне пептида YY3-36 у детей с ожирением и с нормальной массой тела. Полученные нами данные о снижении уровня пептида YY3-36 в сыворотке крови при ожирении являлись подтверждением ряда исследователей, тогда как отдельные авторы имели противоположные результаты [10], где повышение ИМТ сопровождалось увеличением интестинального нейрорегуляторного пептида, а снижение уровня гормона сопровождало только морбидную форму ожирения.

Рядом авторов было доказано, что у лиц, страдающих ожирением, повышена начальная концентрация данного пептида в сыворотке крови, тогда как при прогрессировании ожирения возможно развитие резистентности к пептиду YY3-36, особенно при формировании коморбидной патологии [4, 10].

Результаты работы показали, что антропометрические характеристики детей, такие как пол и возраст, влияли на уровень пептида YY3-36 у детей с ожирением. Мальчики с ожирением имели статистически более низкий уровень пептида YY3-36

по сравнению с девочками. У детей в группе контроля, имевших нормальную массу тела, подобных различий выявлено не было. У детей с ожирением в возрасте 7–11 лет уровень пептида YY3-36 отличался от показателей детей с нормальной массой тела аналогичного возраста, что говорило о патологии выработки интестинального нейрорегуляторного пептида еще в младшем школьном возрасте при дебюте заболевания. По мере взросления детей с ожирением отмечалось снижение уровня пептида YY3-36 с достижением наиболее низкого значения в возрасте 16–18 лет.

Учитывая непосредственную взаимосвязь обмена пептида с обменом лептина и грелина, а также выработкой инсулина и регуляцией липолиза, следует отметить, что обменные и гормональные нарушения с раннего возраста прогрессировали по мере взросления ребенка и вносили значимый вклад в развитие и прогрессирование ожирения.

У детей с нормальной массой тела зависимости уровня пептида YY3-36 от пола или возраста выявлено не было.

Следует отметить, что исследования по определению половой и гендерной зависимости концентраций сывороточного пептида YY3-36 в когорте детей с наличием различной степени ожирения, а также в когорте детей с показателями массы тела в пределах возрастной нормы не нашли своего отражения в современных литературных источниках.

Принимая во внимание данные, отраженные в публикациях последних лет, пептид YY3-36 можно рассматривать в качестве основополагающего патогенетического компонента регуляции процессов энергообмена и метаболизма у лиц, имеющих экзогенно-конституциональное ожирение различной степени, что приобретает особую актуальность в когорте детей и подростков [5, 11]. Некоторыми авторами показано, что содержание пептида YY3-36 отрицательно ассоциируется с ИМТ и отношением ОТ и ОБ [12], что было подтверждено и нашими исследованиями, в которых наиболее низкий уровень пептида YY3-36 наблюдался у детей с III степенью ожирения.

Способность пептида YY3-36 повышать чувствительность тканей к инсулину и регулировать липолиз послужила основой для попытки определения вклада кишечного нейрорегуляторного пептида в развитие инсулинорезистентности и дислипидемий при ожирении у детей. Нами выявлена тесная взаимосвязь уровня пептида YY3-36 с уровнем инсулина и показателем индекса инсулинорезистентности. Также отмечена корреляционная взаимосвязь со снижением ХС-ЛПВП и повышением триглицеридов крови. Данные показатели свидетельствуют о значении патологии выработки пептида YY3-36 в возникновении каскада метаболических расстройств при избыточной массе тела детского контингента пациентов и являются фактором риска формирования метаболических расстройств у детей с ожирением.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с экзогенно-конституциональным ожирением снижено содержание пептида YY3-36 в сыворотке крови, которое имеет зависимость от пола, возраста и степени ожирения, а также от уровня показателей инсулинорезистентности и липидов.

Снижение секреции кишечного нейрорегуляторного пептида YY3-36 у детей с ожирением может рассматриваться как один из патогенетических механизмов становления и прогрессирования ожирения у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World health statistics 2024 Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World Health Organization. 2024. P. 86. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>
2. Di Cesare M., Sorić M., Bovet P., et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019 Nov 25;17(1):212.
3. Khavkin A.I., Airumov V.A., Shvedkina N.O., et al. Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin. *Issues of practical pediatrics.* 2020;15(5):87–92. (in Russian)
4. Boey D., Lin S., Karl T., et al. Peptide YY ablation in mice leads to the development of hyperinsulinaemia and obesity. *Diabetologia.* 2016;49(6):1360–1370.
5. Xu J., McNearney T.A., Chen J. Impaired postprandial releases/syntheses of ghrelin and PYY (3-36) and blunted responses to exogenous ghrelin and PYY (3-36) in a rodent model of diet-induced obesity. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):700–705.
6. Dalia E., Khoury D., Rola El-Rassi R., et al. Postprandial ghrelin and PYY responses of male subjects on low carbohydrate meals to varied balancing proportions of proteins and fats. *Eur J Nutr.* 2019;49(8):493–500.
7. Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M., et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(10):941–948.
8. World Health Organisation. *WHO Child growth standards: Methods and development.* Geneva:WHO; 2017.
9. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Vasyukova O.V., et al. (2021) *Obesity in children. Clinical guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)
10. Vlasova Yu.Yu., Ametov A.S. The role of peptide YY3-36 in body weight regulation in patients with exogenous-constitutional obesity. *Problems of Endocrinology.* 2011;4:13–16. (in Russian)
11. Helou N., Obeid O., Azar S.T., et al. Variation of postprandial PYY3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. *Ann Nutr Metab.* 2018;52(3):188–195.
12. Berezin A.E. Diagnostic informativeness and prognostic value of intestinal regulatory neuropeptides in patients with metabolic syndrome. *UKR. MED. CHASOPIS.* 2013;1(93):23–28. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.008>
УДК 616.155.294-053.31



Балашова Е.А. ✉, Антонова А.О.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Неонатальная тромбоцитопения в реальной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Балашова Е.А. – концепция и дизайн исследования, написание статьи; Антонова А.О. – сбор данных, написание статьи.

Для цитирования: Балашова Е.А., Антонова А.О. Неонатальная тромбоцитопения в реальной клинической практике. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):249–256. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.008>

Подана: 03.01.2025

Принята: 24.04.2025

Контакты: mine22@yandex.ru

Резюме

Введение. Неонатальная тромбоцитопения встречается у 1–5% новорожденных. Ее естественное течение вариабельно и определяется этиологическим фактором.

Цель. Изучение частоты возникновения неонатальной тромбоцитопении и ее ранних клинических исходов среди пациентов отделения патологии новорожденных.

Материалы и методы. Проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезней новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» г. Самары за период с 01.09.2023 по 31.08.2024.

Результаты. Всего за указанный период госпитализировано 1599 пациентов, распространенность тромбоцитопении – 2,6% (41). Тяжелая тромбоцитопения выявлена у 24,4% детей (0,6% от общей выборки). Преобладало позднее начало тромбоцитопении – 63,4%. Среди детей с тромбоцитопенией 41,5% родились недоношенными. 9,8% детей рождены от беременности, протекавшей на фоне тромбоцитопении и/или иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Геморрагический синдром выявлен у 24,4% детей, клинически значимые проявления – у 17,1% детей вне зависимости от уровня тромбоцитов: 22,6% при умеренной тромбоцитопении, 30,0% при тяжелой, $p=0,683$. Клинические проявления геморрагического синдрома не зависели от сроков возникновения тромбоцитопении, гестации и веса при рождении. Патогенетическое лечение проведено 12,2% детей, в 7,3% случаев проведена заместительная терапия тромбоконцентратом. Персистирование тромбоцитопении дольше 2 недель отмечалось в 19,5% случаев.

Заключение. Неонатальная тромбоцитопения у пациентов отделения патологии новорожденных встречается с частотой 2,6%, чаще с поздним началом, умеренным снижением уровня тромбоцитов и сопровождается клиническими проявлениями только в четверти случаев независимо от уровня тромбоцитов. Для неонатальной тромбоцитопении характерно спонтанное разрешение, однако около 10% случаев требует заместительных гемотрансфузий и проведения патогенетического лечения.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальная тромбоцитопения, геморрагический синдром, недоношенные, клинический анализ крови, тромбоциты

Balashova E. ✉, Antonova A.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Neonatal Thrombocytopenia in Real Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Balashova E – concept and design, text writing; Antonova A – data collection, text writing.

For citation: Balashova E., Antonova A. Neonatal Thrombocytopenia in Real Clinical Practice. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):249–256. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.008>

Submitted: 03.01.2025

Accepted: 24.04.2025

Contacts: mine22@yandex.ru

Abstract

Introduction. Neonatal thrombocytopenia occurs in 1–5% of newborns. Its outcomes are variable and are determined by the etiological factor.

Purpose. To investigate the incidence of neonatal thrombocytopenia and its early clinical outcomes among patients of the neonatal department.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of all cases of newborns who were hospitalized in the neonatal department of the children's department of the Samara State Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova from September 1, 2023, to August 31, 2024.

Results. During the specified period, a total of 1599 patients were hospitalized, with neonatal thrombocytopenia prevalence of 2.6% (41 cases). Severe thrombocytopenia was identified in 24.4% of the children (0.6% of the total sample). The late onset thrombocytopenia predominated at 63.4%. Among the children with thrombocytopenia, 41.5% were born prematurely. 9.8% of the children were born from pregnancies complicated by thrombocytopenia and/or immune thrombocytopenic purpura. Hemorrhagic syndrome was detected in 24.4% of the children, with clinically significant manifestations present in 17.1% of children, irrespective of platelet levels: 22.6% in those with mild thrombocytopenia and 30.0% in those with severe thrombocytopenia, $p=0.683$. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome were independent of the timing of thrombocytopenia onset, gestational age, and birth weight. The pathogenetic treatment was administered to 12.2% of the children, and 7.3% of cases received replacement therapy with platelet concentrate. The persistence of thrombocytopenia for more than 2 weeks was observed in 19.5% of cases.

Conclusion. The incidence of neonatal thrombocytopenia in patients of the neonatal pathology department is 2.6%, more often with a late onset and a moderate decrease in platelet count, with clinical manifestations in a quarter of cases only, irrespective of platelet count. Neonatal thrombocytopenia is characterized by spontaneous resolution; however, about 10% of cases require replacement blood transfusions and pathogenetic treatment.

Keywords: newborns, neonatal thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, preterm infants, clinical blood analysis, platelets

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромбоцитопения является достаточно частой находкой в общем анализе крови новорожденных: у доношенных новорожденных она встречается у 1–5% [1]. Ее частота увеличивается до 20–25% среди недоношенных и новорожденных в отделении реанимации и до 50% среди новорожденных с экстремально низкой массой тела [2]. Естественное течение неонатальной тромбоцитопении крайне вариабельно и в значительной степени зависит от этиологического фактора [3, 4]. Основными причинами тромбоцитопении в неонатальном периоде являются аллоиммунная и трансиммунная тромбоцитопения новорожденных. Аллоиммунная неонатальная тромбоцитопения связана с образованием в организме матери антител к тромбоцитам плода (HPA-1a), тогда как трансиммунная – с переносом аутоантител к тромбоцитам матери при наличии у нее иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) или другого аутоиммунного заболевания через плаценту [5, 6]. Кроме того, тромбоцитопения может быть проявлением врожденных заболеваний, таких как TAR-синдром, врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, патологии красного костного мозга, а также может быть вторичной на фоне инфекционных заболеваний, в первую очередь неонатального сепсиса, и медикаментозной терапии [1, 7, 8].

Наиболее серьезным осложнением тромбоцитопении является кровоточивость, однако, по данным клинических исследований, риск кровоточивости плохо коррелирует с уровнем тромбоцитов [9]. Летальность при неонатальной тромбоцитопении составляет 10–12% [3, 10, 11]. Отдаленные последствия неонатальной тромбоцитопении мало изучены, однако клинические исследования показывают, что дети, перенесшие аллоиммунную тромбоцитопению, имеют повышенный риск нарушений психомоторного и когнитивного развития даже в отсутствие внутримозговых кровоизлияний, вероятно, за счет эндотелиальной дисфункции [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты возникновения неонатальной тромбоцитопении и ее ранних клинических исходов среди пациентов отделения патологии новорожденных.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезней новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» г. Самары.

Критерии включения – дата госпитализации в стационар с 01.09.2023 по 31.08.2024 включительно.

Критерии невключения – отсутствие данных общего анализа крови в истории болезни, смерть ребенка.

Неонатальной тромбоцитопенией считалось снижение уровня тромбоцитов в общем анализе крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, тяжелой тромбоцитопенией – уровень тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

Ранней тромбоцитопенией считалось выявление вышеуказанных изменений в общем анализе крови в первые 72 ч. жизни, поздней тромбоцитопенией – после 72 ч. жизни.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft Inc.). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна – Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми если p -значение было меньше уровня значимости 0,05. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

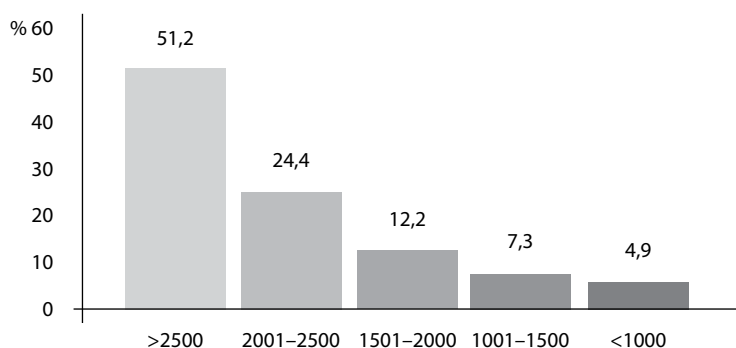
Всего за указанный период в отделение было госпитализировано 1599 пациентов. В соответствии с вышеуказанным критерием распространенность тромбоцитопении составила 2,6% (41). Из них только в 14,6% (6) случаев тромбоцитопения была внесена в клинический диагноз: трансиммунная тромбоцитопения – 3 случая (7,3%), по 1 (2,4%) случаю иммунной тромбоцитопенической пурпуры, транзиторной тромбоцитопении и тромбоцитопении неизвестной этиологии.

Медианное значение уровня тромбоцитов у детей составило $102,5 (65-124) \times 10^9/\text{л}$, при этом тяжелая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) выявлена у 24,4% (10) детей (0,6% от общей выборки). Считается, что неонатальная тромбоцитопения встречается примерно у 0,5–0,9% новорожденных, а тяжелая тромбоцитопения – у 0,12–0,24% [13]. Так как изучаемая нами выборка новорожденных изначально имела нарушения здоровья, выявленная частота тромбоцитопении была выше.

Преобладало позднее начало (после 72 ч. жизни) тромбоцитопении – 63,4% (26), что соответствует данным других исследований [14].

Среди детей с тромбоцитопенией 41,5% (17) родились недоношенными, распределение по массе тела при рождении представлено на рисунке. Необходимо отметить, что трети детей (14 – 34,1%) установлен диагноз гипотрофии либо несоответствия веса сроку гестации, что соответствует представлению о прямой зависимости уровня тромбоцитов от гестационного возраста и массы при рождении [14].

Помимо недоношенности наиболее частым основным диагнозом были различные формы перинатального поражения центральной нервной системы, которые отмечались у 80,5% (33) детей. У трети детей (13 – 31,7%) отмечалась неонатальная



Масса тела при рождении детей с неонатальной тромбоцитопенией
Birth weight of infants with neonatal thrombocytopenia

желтуха, еще у одного ребенка (2,4%) – гемолитическая болезнь новорожденного. Одинаково часто основными диагнозами у детей были синдром дыхательных расстройств (9 – 22,0%), сепсис и врожденная пневмония (8 – 19,5%) и другие уточненные инфекции (9 – 22,0%). Необходимо отметить, что, помимо этого, 22,0% (9) детей имели различные пороки и аномалии развития, у 4 (9,8%) детей установлены генетические заболевания (синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, подозрение на первичный иммунодефицит по результатам расширенного неонатального скрининга).

Ассоциация неонатальной тромбоцитопении с хромосомными аномалиями является достаточно известной, например, в исследовании Сунцевой Е.В. и соавт. синдром Дауна установлен у 4 из 52 обследованных новорожденных с тромбоцитопенией [15].

Половина детей (20 – 48,8%) рождены от 1-й беременности, 39,0% (16) – от 2–3-й беременности и 12,2% (5) – от 4-й беременности и более, осложненный акушерский анамнез выявлен в 46,3% (19) случаев. Осложненное течение беременности отмечалось в 46,3% (19) случаев. Необходимо отметить, что 9,8% (4) беременностей осложнялись резус-конфликтом. В двух случаях (4,9%) у матерей отмечалась тромбоцитопения до и во время беременности (диагноз не известен), еще у двоих матерей (4,9%) до беременности был установлен диагноз ИТП.

В связи с тем, что диагноз транссиммунной неонатальной тромбоцитопении предполагает трансплацентарную передачу аутоантител матери к плоду, мы проанализировали то, какие диагнозы были установлены детям женщин с ИТП, а также данные о заболеваниях матерей детей, которым был установлен диагноз транссиммунной неонатальной тромбоцитопении (см. таблицу). Обнаружено, что из 7 случаев в одном диагноз ребенка соответствует диагнозу матери.

В нашу выборку попали два ребенка (4,9%), рожденных от матерей с установленным диагнозом ИТП. У обоих детей была установлена неонатальная тромбоцитопения на 5-е сутки жизни, в обоих случаях уровень тромбоцитов был $>50 \times 10^9/\text{л}$. Ребенок от женщины с длительной ремиссией заболевания не имел никаких проявлений геморрагического синдрома, его тромбоцитопения спонтанно разрешилась в течение 2 недель. Ребенок от женщины с ИТП после спленэктомии имел кожные проявления геморрагического синдрома и однократно свежую кровь в стуле, что

Диагнозы матерей с указанием на тромбоцитопению в анамнезе и их детей
Diagnosis of mothers with history of thrombocytopenia and their children

№ п/п	Диагноз матери	Диагноз ребенка
1	ИТП, снята с учета, микроаденома гипофиза негормональная	Тромбоцитопения в диагноз не вынесена
2	ИТП, спленэктомия	Трансиммунная тромбоцитопения
3	ВПГ, бактериурия, кандидоз половых органов, железодефицитная анемия	Трансиммунная тромбоцитопения
4	Хронический тонзиллит, хронический панкреатит, хроническая неалкогольная жировая болезнь печени. Указание на тромбоцитопению до и во время беременности	Тромбоцитопения в диагноз не вынесена
5	ОРВИ	Трансиммунная тромбоцитопения
6	Инфекция половых путей, дисплазия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией, кондиломы шейки матки	Трансиммунная тромбоцитопения
7	ОРВИ, хронический пиелонефрит	Трансиммунная тромбоцитопения

привело к повторной госпитализации ребенка на 18-е сутки жизни и диагноз был изменен на иммунную тромбоцитопеническую пурпуру с затяжным течением. Кроме того, ребенку двукратно проведена заместительная гемотрансфузия тромбоконцентрата, 21-дневный курс терапии глюкокортикостероидами и, при повторной госпитализации, введение внутривенного иммуноглобулина. Известно, что продолжительность трансиммунной неонатальной тромбоцитопении в среднем составляет 2–3 недели, что определяется продолжительностью циркуляции антител, но может увеличиваться до 8–12 недель [16], в связи с этим смена диагноза у данного ребенка не оправдана.

ИТП является наиболее частой причиной трансиммунной тромбоцитопении. По результатам метаанализа, около 24% детей, рожденных от матерей с ИТП, реализуют неонатальную тромбоцитопению, причем в большинстве случаев (41,2%) – тяжелой степени, однако с крайне низкой (4,1%) частотой клинических проявлений [17]. Факторы риска, определяющие вероятность развития неонатальной тромбоцитопении, в таких случаях не до конца понятны. Например, по данным клинического исследования, в которое вошло 55 беременных женщин с ИТП, единственным достоверным предиктором уровня тромбоцитов у ребенка $<100 \times 10^9/\text{л}$ является спленэктомия у матери [18]. В нашем исследовании дети, рожденные от матерей с ИТП, составили небольшую часть наблюдений, если объединить все случаи с известным диагнозом и с указанием на тромбоцитопению до беременности, – 9,8%. По частоте изучаемых факторов риска тромбоцитопении, тяжести и срокам возникновения тромбоцитопении эти дети не отличались от основной выборки. Для них характерно отсутствие клинических проявлений геморрагического синдрома и спонтанное разрешение тромбоцитопении.

Клинические проявления геморрагического синдрома наблюдались только у 24,4% (10) детей с тромбоцитопенией, преимущественно в виде кожных проявлений – 12,2% (5). Клинически значимые проявления геморрагического синдрома выявлены по данным историй болезни у 17,1% (7) детей в виде пери- и интравентрикулярных, субконъюнктивальных и субретинальных кровоизлияний, гемоторакса, желудочно-кишечного кровотечения и кефалогематом.

В нашем исследовании клинические проявления также мало коррелировали с уровнем тромбоцитов: при уровне тромбоцитов $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ из 31 ребенка клинические проявления были у 7 (22,6%), при тяжелой тромбоцитопении из 10 случаев клинические проявления были у 3 (30,0%) детей, $p=0,683$. Частота клинически значимых кровотечений также не отличалась: при уровне тромбоцитов $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ – 5 (16,1%), при тяжелой тромбоцитопении – 2 (20,0%) детей, $p=1,0$. По результатам имеющихся исследований уровень тромбоцитов мало ассоциируется с клиническими проявлениями геморрагического синдрома [19]. Хотя необходимо отметить исследование Peng et al., согласно которому у новорожденных с очень тяжелой тромбоцитопенией ($<30 \times 10^9/\text{л}$) частота кожного геморрагического синдрома была выше, чем у новорожденных с уровнем тромбоцитов $31\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ [20].

Также клинические проявления геморрагического синдрома принципиально не зависели от сроков возникновения тромбоцитопении: при ранней тромбоцитопении клинические проявления зарегистрированы у 7,3% (3) детей, при поздней – у 17,1% (7), $p=1,0$. Отличия не обнаружены и в отношении клинически значимой кровоточивости: при раннем начале 14,3% (2) против 18,5% (5) при позднем, $p=1,0$.

Мы проанализировали влияние недоношенности и веса при рождении на риск реализации клинических проявлений тромбоцитопении. В группе без клинических проявлений (всего 31 ребенок) недоношенных было 48,4% (15), в группе с клиническими проявлениями (всего 10 детей) – 30,0% (3), $p=0,467$. Средний вес в группах был соответственно 2534,5 (852,9) г и 3184,6 (1165,9) г, $p=0,129$. Существуют данные о том, что использование референсных значений уровня тромбоцитов у недоношенных может приводить к гипердиагностике неонатальной тромбоцитопении. Мы применили нормы, предлагаемые по результатам исследования Wiedmeier et al.: для детей, рожденных на сроке гестации ≤ 32 нед. – $104 \times 10^9/\text{л}$, для детей, рожденных на сроке гестации > 32 нед., – $123 \times 10^9/\text{л}$ [21]. В этом случае из 18 недоношенных детей уровень тромбоцитов можно считать находящимся в пределах возрастной нормы у 38,9% (7), при этом будет исключен один ребенок с геморрагическим синдромом, частота клинических проявлений у оставшихся детей составит 18,2%.

По некоторым данным, геморрагический синдром при тромбоцитопении в большей степени характерен для детей с сепсисом [22]. В нашей выборке только у одного ребенка на фоне неонатального сепсиса развился геморрагический синдром, однако он был проявлением ДВС-синдрома.

Патогенетическое лечение (внутривенные иммуноглобулины и/или глюкокортикостероиды) проведено 12,2% (5) детей. В 7,3% (3) случаев проведена заместительная терапия тромбоконцентратом. Кроме того, терапия включала применение ингибиторов фибринолиза (14,6% – 6), свежезамороженной плазмы (4,9% – 2), заместительных гемотрансфузий эритроцитарной массы (4,9% – 2). Профилактика геморрагической болезни новорожденных проведена 12,2% (5) детей. Персистирование тромбоцитопении дольше 2 нед. отмечалось в 19,5% (8) случаев.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоцитопения у новорожденных, госпитализированных в отделение патологии, встречается с достаточно высокой частотой – 2,6%, чаще с поздним началом и умеренным снижением уровня тромбоцитов. При этом тромбоцитопения сопровождается клиническими проявлениями только в четверти случаев независимо от

уровня тромбоцитов. В большинстве случаев для неонатальной тромбоцитопении характерно спонтанное разрешение, однако около 10% случаев требует заместительных гемотрансфузий и проведения патогенетического лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia. *Arch Argent Pediatr*. 2021 Jun;119(3):e202–e214. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e202
- Stanworth SJ, Mumford AD. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. *Blood*. 2023 Jun 1;141(22):2685–2697. doi: 10.1182/blood.2022018017
- Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr*. 2018 Jul;177(7):1045–1052. doi: 10.1007/s00431-018-3153-7
- Stanworth SJ, Clarke P, Watts T et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e826–34. doi: 10.1542/peds.2009-0332
- Zemer VS, Mousa K, Herscovici T et al. Neonatal Thrombocytopenia: Differing Characteristics of NAIT Versus Non-NAIT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023 Aug 1;45(6):e728–e732. doi: 10.1097/MPH.00000000000002669
- Nikitina IV, Lenyushkina AA, Balashova EN et al. Severe neonatal transimmune thrombocytopenia. Case report. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):45–52. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14005
- Ribeiro RP, Flor-DE-Lima F, Soares H et al. Prevalence, risk factors and predictors of severity of neonatal thrombocytopenia in neonatal Intensive Care Units: a single center study. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 Oct;75(5):660–667. doi: 10.23736/50026-4946.19.05542-7
- Morgun AV, Antsiferova EV, Karpova LN et al. Cases of secondary thrombocytopenia in a newborn. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):94–98. doi: 10.20333/2500136-2019-4-94-98
- Gunnink SF, Vlуг R, Fijnvandraat K et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014 Jun;7(3):387–95. doi: 10.1586/17474086.2014.902301
- von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2011 Feb 11;11:16. doi: 10.1186/1471-2431-11-16
- Al Ghadeer HA, Aldhahi RA, Al Dandan FK et al. The Prevalence and Associated Risk Factors for Neonatal Thrombocytopenia Among Newborns Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. *Cureus*. 2024 Mar 13;16(3):e56108. doi: 10.7759/cureus.56108
- de Vos TW, van Zagten M, de Haas M et al. Children Newly Diagnosed with Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Neurodevelopmental Outcome at School Age. *J Pediatr*. 2023 Jul;258:113385. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.02.03
- Strong NK, Eddleman KA. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013 Jun;33(2):311–25. doi: 10.1016/j.cll.2013.03.024
- Dahat A, Nanoti G, Chokhandre M, Bhandekar H. The Etiological Profile of Neonatal Thrombocytopenia in Neonates in Neonatal Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Nov 7;15(11):e48422. doi: 10.7759/cureus.48422
- Suntsova EV, Deripapa EV, Raykina EV et al. Thrombocytopenia of newborns: an observational study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(4):34–46. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-34-4
- Maschan AA, Khachatryan LA, Suntsova EV, Novichkova GA. Differential diagnosis and approaches to the treatment of thrombocytopenia in children of the first month of life. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(2):157–165.
- Luo H, Li D, Gao F, Hong P, Feng W. A meta-analysis of neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Sep;47(9):2941–2953. doi: 10.1111/jog.14890
- Aslan MT, Ince Z, Bilgin I et al. Is it possible to predict morbidities in neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura? A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jun 21;103(25):e38587. doi: 10.1097/MD.00000000000038587
- Fretolero-Gunnink SF, Huisman EJ, van der Bom JG et al. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. *Blood Rev*. 2019 Jul;36:1–9. doi: 10.1016/j.blre.2018.10.001
- Peng T, Shan Y, Zhang P, Cheng G. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2022 Dec 22;22(1):730. doi: 10.1186/s12887-022-03802-4
- Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multi-hospital healthcare system. *J Perinatol*. 2009 Feb;29(2):130–6. doi: 10.1038/jp.2008.141
- Saber AM, Aziz SP, Almasry AZE, Mahmoud RA. Risk factors for severity of thrombocytopenia in full term infants: a single center study. *Ital J Pediatr*. 2021 Jan 12;47(1):7. doi: 10.1186/s13052-021-00965-1

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.009>



Степаненко Н.П., Марковский В.О. ✉, Говор В.А.

Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях интенсивной терапии для детей и новорожденных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Степаненко Н.П. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста; Марковский В.О., Говор В.А. – проведение анализа данных, написание и окончательное редактирование текста, сбор и обработка литературных источников.

Для цитирования: Степаненко Н.П., Марковский В.О., Говор В.А. Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях интенсивной терапии для детей и новорожденных. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):257–266. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.009>

Подана: 03.02.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: markovskiyv4@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить эпидемиологию клинически значимых микроорганизмов, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), за 2019–2020 гг. в отделении анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы: микробиологический мониторинг за патогенами ИСМП и определение спектра устойчивости патогенов к антимикробным препаратам для дальнейшей разработки рациональной стратегии и тактики их применения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 117 медицинских карт пациентов в возрасте от 7 суток до 2,5 года, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации с января 2019 года по март 2020 года, включая 15 летальных случаев. Все данные были собраны и проанализированы с использованием статистического пакета Statistica 13.0 с учетом значимости различий при $p < 0,05$.

Результаты. Основные возбудители ИСМП (в структуре которых преобладали ВАП): *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecium*. Длительность терапии составила $13,5 \pm 3,25$ суток и зависела от клинической эффективности, включая регресс СПОД и снижение бактериального обсеменения. Анализ чувствительности к антибиотикам показал, что эффективность ампициллина и амоксиклава значительно снизилась в 2020 году по сравнению с 2019 годом. В частности, ампициллин продемонстрировал 100% чувствительность в первой группе (2019 год) по сравнению с 60% во второй группе (2020 год), а амоксилав – 100% против 49%. Для *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* не было выявлено статистически значимых различий в чувствительности к антибиотикам, что может свидетельствовать о стабильности чувствительности этих патогенов. Результаты подчеркивают необходимость постоянного мониторинга микробных патогенов и адаптации терапевтических стратегий в условиях изменяющегося патогенеза инфекций.

Заключение. Оценка этиологической структуры инфекций у новорожденных и детей показывает преобладание полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий,

таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Факторы риска включают госпитализацию из других стационаров, предшествующую антимикробную терапию и иммунологическую несостоятельность. Предложен мультидисциплинарный подход к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, эпидемиология, микробиологический мониторинг, антимикробная терапия, полирезистентные штаммы

Stepanenko N., Markovsky V. ✉, Govor V.
Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Challenges Associated with Nosocomial Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Stepanenko N. – study concept and design, material collection, data analysis, text writing and final editing; Markovsky V., Govor V. – data analysis, text writing and final editing, literary sources collecting and processing.

For citation: Stepanenko N., Markovsky V., Govor V. Challenges Associated with Nosocomial Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):257–266. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.009>

Submitted: 03.02.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: markovskiyv4@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the epidemiology of clinically significant microorganisms causing nosocomial infections (NI) for 2019–2020 in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Gomel Regional Children's Clinical Hospital: microbiological monitoring of nosocomial pathogens and determining the spectrum of resistance of pathogens against antimicrobial drugs for further elaborating a rational strategy and tactics of their use.

Materials and methods. A retrospective analysis of 117 medical records of patients aged 7 days to 2.5 years who stayed in the Department of Anesthesiology and Intensive Care from January 2019 to March 2020, including 15 mortality cases, was carried out. All data were collected and analyzed using Statistica 13.0 statistical package, considering the significance of differences at $p < 0.05$.

Results. The main causative agents of NI (in the structure of which VAP prevailed): *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecium*. The duration of therapy was 13.5 ± 3.25 days and depended on clinical efficacy, including regression of SPOD and reduction of bacterial contamination. Antibiotic sensitivity analysis showed that the effectiveness of Ampicillin and Amoxiclav decreased significantly in 2020 compared to 2019. In particular, Ampicillin showed 100% sensitivity in the first group (2019) compared to 60% in the second group (2020), and that of Amoxiclav was 100% versus 49%. For *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, no statistically significant differences in antibiotic sensitivity were detected, which may indicate stability in the sensitivity of these pathogens. The results highlight

the need for continuous monitoring of microbial pathogens and for adapting therapeutic strategies in the context of changing in infections pathogenesis.

Conclusion. The assessment of the etiological structure of infections in newborns and children shows a predominance of polyresistant strains of gram-negative bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Risk factors include hospitalization from other hospitals, prior antimicrobial therapy, and immunological failure. A multidisciplinary approach to the prevention of infections associated with medical care providing is proposed.

Keywords: nosocomial infections, epidemiology, microbiological monitoring, antimicrobial therapy, polyresistant strains

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в последние годы представляет собой одну из серьезных проблем современного здравоохранения во всем мире. ИСМП – это единый объединяющий термин для обозначения группы инфекций, в который трансформировалось современное представление о внутрибольничных инфекциях (ВБИ). В ряде официальных документов также используется термин ВБИ (ВБИ является аналогом зарубежного термина health care-associated infections (HALs)) [1–3]. ИСМП возникают в мировом масштабе и затрагивают все страны вне зависимости от степени их развития. Распространенность ИСМП в странах с высоким уровнем дохода составляет около 7,5%, по данным других источников, 5,7%–7,1% в Европе и 4,5% в США, в то время как в странах с низким и средним уровнем дохода уровень распространенности колеблется от 5,7% до 19,2%. Уровень распространенности различается в разных странах в зависимости от возможностей профилактики и контроля инфекций [4, 5]. В Европе и Северной Америке, по оценкам, 12–32% ИСМП приводят к смерти. Однако точные цифры ИСМП в каждой стране пока неизвестны [6–8]. В Республике Беларусь ИСМП регистрируется у около 25% госпитализированных, в том числе в отделениях интенсивной терапии – 40%, что приводит к увеличению срока пребывания в стационаре в среднем на 5–6 дней [9].

Создание отделений интенсивной терапии и реанимации, оснащенных современным оборудованием и квалифицированным персоналом, значительно повысило качество медицинской помощи детскому населению, в том числе новорожденным. Однако, несмотря на достигнутые успехи, в таких отделениях по-прежнему наблюдается высокая распространенность ИСМП. Наиболее частыми являются катетер-ассоциированные инфекции кровотока (25–30%), вентилятор-ассоциированные пневмонии (20–25%), катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (15%) и инфекции, связанные с хирургическими вмешательствами (11%) [6, 7, 10].

У пациентов с ИСМП в клиническом и эпидемиологическом аспекте важно своевременно выделить возбудителя заболевания, что позволяет более эффективно и рационально проводить антибактериальную терапию. Однако проблема качественной микробиологической диагностики связана с целым комплексом трудностей. Зачастую не соблюдаются методики взятия и условия доставки биологических материалов в лабораторию, сохраняется традиционно низкая степень кооперации между врачами-клиницистами и микробиологами. Очевидна нехватка сертифицированных

лабораторий, работающих по мировым стандартам диагностики и имеющих возможность круглосуточной работы, учитывая нестойкость многих микробных агентов в окружающей среде, включая современную концепцию лабораторной экспресс-диагностики (POCT – Point-of-Care-Testing), что значительно сокращает время транспортировки образцов биологического материала в лабораторию, снижает время обработки проб и передачи результатов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эпидемиологию клинически значимых микроорганизмов, вызывающих ИСМП, за 2019–2020 гг., в отделении анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы: микробиологический мониторинг за патогенами ИСМП и определение спектра устойчивости патогенов к антимикробным препаратам для дальнейшей разработки рациональной стратегии и тактики их применения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 117 медицинских карт стационарных пациентов в возрасте от 7 суток до 2,5 года (из них недоношенные новорожденные составили 70% (60 пациентов)), находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (ОАИР) Гомельской областной детской клинической больницы (ГОДКБ) с января 2019 года по март 2020 года, включая 15 летальных случаев. Пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, индексами оценки тяжести состояния по шкалам SAPS-II, APACHE-II, режимами стартовой антимикробной терапии (АМТ), госпитализированные в ОАИР ГОДКБ из приемного отделения, профильных отделений или транспортированные из других стационаров (отделений для недоношенных новорожденных, интенсивной терапии, детской хирургии стационаров I–IV технологических уровней).

По структуре патологий: пациенты с ХОБЛ – 24% (21 пациент), хронические канюленосители – 6% (5 пациентов), дети с сочетанной патологией (врожденные пороки развития сердца, головного мозга, кишечника, хромосомные болезни) – 65% (56 пациентов), часть пациентов относилась сразу к нескольким группам.

Всем пациентам проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), а также бактериологическое исследование аспирата из трахеи и контроль уровня С-реактивного белка (СРБ) каждые три дня. Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии основывалась на оценке клинической шкалы инфекционной легочной патологии (CPIS, Clinical Pulmonary Infection Scores) и рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Пневмония считалась подтвержденной на основании ретроспективного анализа, если значение CPIS превышало 8 баллов с наличием одного дополнительного критерия или более 6 баллов с двумя дополнительными критериями. Пневмония классифицировалась как «неопределенная» при рентген-негативной картине легких.

При количественном и качественном анализе чувствительности к антибактериальным препаратам были выделены следующие группы сравнения среди пациентов отделения анестезиологии и реанимации: в 1-ю группу (n=64) вошли пациенты 2019 года (ретроспективного анализа историй болезни), во 2-ю группу (n=53) – пациенты 2020 года (ретроспективного анализа историй болезни).

Критерии включения пациентов для статистического анализа ИСМП у детей:

1. Диагноз: подтвержденные случаи ИСМП.
2. Тип медицинской процедуры: включение только тех случаев, которые связаны с определенными медицинскими процедурами: катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК); вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП); катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей (КАИМ); инфекции, связанные с хирургическим вмешательством.
Исключение инфекций, не относящихся к вышеуказанным категориям.
3. Антимикробная терапия: пациенты не должны получать антимикробную терапию до поступления в медицинское учреждение.
4. Время наблюдения: наблюдение за пациентами проводилось в течение 30 дней после хирургического вмешательства и/или в течение 48 часов после установки катетера или перевода на ИВЛ.
5. Исключение других причин инфекций: должно быть документировано исключение альтернативных причин инфекций с использованием клинических и лабораторных данных, включая результаты микробиологических исследований и клинические оценки.
6. Метод диагностики: использование стандартизированных и валидированных методов диагностики ИСМП, включая микробиологические исследования и клинические критерии.
7. Согласие родителей: наличие информированного согласия от родителей или опекунов на использование данных пациента в исследовании.
8. Качество данных: включение только случаев с полными и достоверными медицинскими записями, соответствующими установленным критериям полноты и качества данных.

Все данные были собраны и проанализированы с использованием пакета статистических программ Statistica 13.0 (Trial version). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты без колонизации нижних дыхательных путей (НДП) составили 25% (29), с колонизацией НДП – 75% (88); КАИМ наблюдалась в 13% случаев (15), КАИК – в 21% случаев (25), ВАП – у 95% пациентов (111), в том числе «рентген-негативная» пневмония у 5% пациентов (6), развитие синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) в 21% случаев (25), нозокомиального синегнойного сепсиса с легочной деструкцией в 6% (7). Манифестация ВАП (111) в сроке до 5 суток отмечена у 18% (20), 6–14 суток у 52% (58), свыше 15 суток у 30% (33) пациентов. У 60% умерших пациентов (9) наблюдалась атрофия вилочковой железы, у 40% (6) дефект клеточного/гуморального звена иммунного ответа (резкое снижение IgA2, IgB1, 2, врожденная CMV, EBV-инфекция). В структуре возбудителей ВАП преобладали: *Ps. aeruginosa*, *Candida* spp., *Kl. pneumoniae*, *Enterococcus faecium*: у 88 пациентов наблюдались микробные ассоциации (*Ps. aeruginosa* + *Kl. pneumoniae*), у 19 пациентов был высеян *Acinetobacter* spp., у 10 пациентов высевалась *Candida* spp., у 7 пациентов *Enterococcus faecium*. У пациентов с летальным исходом преобладали в равной степени *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*, их сочетание. Длительность терапии составила $13,5 \pm 3,25$ суток и определялась клинической эффективностью терапии (регресс

Таблица 1
Клинические характеристики пациентов с ВАП и их микробиологический профиль
Table 1
Clinical characteristics of patients with VAP and their microbiological profile

Параметр	Значение	Процент (%)
Пациенты без колонизации НДП	29	25
Пациенты с колонизацией НДП	88	75
Манифестация ВАП (всего 111 случаев)		
– до 5 суток	20	18
– 6–14 суток	58	52
– свыше 15 суток	33	30
Атрофия вилочковой железы у умерших пациентов	9	60
Дефект клеточного/гуморального звена иммунного ответа	6	40
Возбудители ВАП		
– <i>Ps. aeruginosa</i>		Преобладающий
– <i>Kl. pneumoniae</i>		Преобладающий
– <i>Candida</i> spp.	10	
– <i>Enterococcus faecium</i>	7	
– Микробные ассоциации (<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Kl. pneumoniae</i>)	88	
– Выделение <i>Acinetobacter</i> spp.	19	
Пациенты с летальным исходом	15	13
– <i>Ps. aeruginosa</i> и <i>Kl. pneumoniae</i>		Преобладают в равной степени
Длительность терапии	13,5±3,25 суток	

СПОД, сокращение инфильтрации в легких, снижение плотности бактериального обсеменения (КОЕ/мл) мокроты, редукция режимов ИВЛ (табл. 1).

Как видно из табл. 2, *Candida* spp. занимает доминирующее положение в отделениях анестезиологии и реанимации. Заболеваемость в других отделениях также остается высокой, особенно в педиатрическом. *Staphylococcus aureus* демонстрирует значительное количество случаев во всех отделениях, с наивысшими показателями в детском хирургическом отделении. *Klebsiella* spp. особенно выражена в педиатрическом отделении для новорожденных, а также имеет высокие показатели в других отделениях. *Pseudomonas aeruginosa* демонстрирует явный рост случаев в отделении анестезиологии и реанимации, а также в лор-отделении. В целом в 2020 году наблюдается значительное увеличение количества случаев по сравнению с 2019 годом, что может указывать на изменения в патогенезе инфекций или в условиях лечения пациентов детского возраста. Эти данные подчеркивают необходимость постоянного мониторинга микробных патогенов и их оценки для адекватного выбора терапевтических стратегий.

Исходя из данных табл. 3, статистически значимые различия по чувствительности были следующими: ампициллин – 100% (n=43) 1-я группа в сравнении со 2-й группой 60% (n=27), p<0,001, сила связи – сильная. Амоксиклав – 100% (n=43) 1-й группы в сравнении с 49% 2-й группы (n=22), p<0,001, сила связи – сильная. Цефтазидим – 63% (n=27) 1-я группа в сравнении с 31% 2-й группы (n=14), p=0,006, сила связи средняя. При сравнении чувствительности *P. aeruginosa* между пациентами 1-й группы (2019 год) и 2-й группы (2020 год) к следующим антибактериальным препаратам:

Таблица 2

Микробный спектр возбудителей, выделенных из биоматериалов за 2019–2020 гг.

Table 2

Microbial spectrum of pathogens isolated from biomaterials for 2019–2020

Микробный агент	Отделение				
	неврологическое для новорожденных	педиатрическое для новорожденных	лор	детское хирургическое	анестезиологии и реанимации
Candida spp.	35/19	63/40	9/4	9/2	105/42
St. aureus	14/1	45/30	45/8	141/69	91/51
Klebsiella spp.	10/2	55/8	2/0	11/8	69/45
Pseudomonas aeruginosa	13/0	17/3	61/8	22/4	43/57
Str. pneumoniae	1/1	2/8	16/5	1/1	18/15
E. coli	14/6	44/31	1/1	74/27	17/15
Enterobacter cloacae	1/0	9/6	1/1	6/2	10/6
Enterococcus spp.	6/0	12/15	0/1	5/2	5/3
Proteus spp.	8/0	2/0	5/0	5/0	10/0
Acinetobacter spp.	–	–	–	–	11/8
Bcero	102/29	249/141	140/28	274/118	379/242

ципрофлоксацин/левофлоксацин, цефепим, амикацин, имипенем – статистически значимых различий выявлено не было.

Данные, представленные в табл. 3, подчеркивают важные аспекты чувствительности различных патогенов к антибактериальным препаратам, что имеет значительные клинические последствия. Результаты показали, что антибиотики, такие как ампициллин и амоксилав, демонстрируют высокую эффективность в первой группе пациентов (2019 год) по сравнению со второй группой (2020 год). В частности, ампициллин продемонстрировал 100% чувствительность в первой группе (n=43)

Таблица 3

Количественный анализ чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам между пациентами 1-й группы (2019 год) и пациентами 2-й группы (2020 год)

Table 3

Quantitative analysis of *P. aeruginosa* sensitivity to antibacterial drugs between patients of the 1st group (2019) and patients of the 2nd group (2020)

Препарат	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=45)		P-value* / коэффициент сопряженности Пирсона (C)*
	Sensitive (S)	Resistant (R)	Sensitive (S)	Resistant (R)	
	абсолютное количество / %		абсолютное количество / %		
Ампициллин	43/100	0/0	27/60	18/40	<0,001/0,444
Амоксиклав	43/100	0/0	22/49	23/51	<0,001/0,503
Ципрофлоксацин/ левофлоксацин	17/40	26/60	13/29	32/71	0,408/0,112
Цефтазидим	27/63	16/37	14/31	31/69	0,006/0,303
Цефепим	25/58	15/42	17/38	28/62	0,090/0,200
Амикацин	9/21	34/79	11/24	34/76	0,890/0,042
Имипенем	19/44	24/56	13/29	32/71	0,205/0,157

Примечания: сравнительный анализ проводился между 1-й и 2-й группами по чувствительности к антибактериальным препаратам; * Sensitive – чувствительный; Resistant – резистентный.

по сравнению с 60% во второй группе (n=27), с р-значением <0,001, что указывает на сильную связь между группами. Амоксиклав также показал 100% чувствительность в первой группе по сравнению с 49% во второй группе, с тем же р-значением и сильной связью. Эти результаты подчеркивают, что эффективность данных антибиотиков значительно снизилась в 2020 году, что может быть связано с изменениями в патогенезе инфекций или с появлением устойчивости к антибиотикам.

Исходя из данных табл. 4, статистически значимые различия по чувствительности были следующими: амоксиклав – 77% (n=33) 1-й группы в сравнении с 51% 2-й группы (n=23), p=0,023, сила связи – средняя. Цефтазидим – 70% (n=30) 1-й группы в сравнении с 29% 2-й группы (n=13), p<0,001, сила связи средняя. При сравнении между пациентами 1-й группы (2019 год) и 2-й группы (2020 год) чувствительности *Kl. pneumoniae* к следующим антибактериальным препаратам: ампициллину, ципрофлоксацину/левофлоксацину, цефтриаксону/цефотаксиму, амикацину, имипенему – статистически значимых различий выявлено не было.

Цефтазидим показал среднюю связь между группами, с 63% чувствительностью в первой группе (n=27) и 31% во второй группе (n=14), p=0,006. Это также указывает на тенденцию к снижению чувствительности, хотя и менее выраженную, чем у ампициллина и амоксиклава. Важно отметить, что при сравнении чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к антибактериальным препаратам между группами не было выявлено статистически значимых различий для препаратов, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефепим, амикацин и имипенем. Это может свидетельствовать о стабильности чувствительности этого патогена к данным антибиотикам в рассматриваемый период.

Аналогичные результаты были получены при сравнении чувствительности к антибиотикам *Klebsiella pneumoniae*. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий для ампициллина, ципрофлоксацина, цефтриаксона, амикацина

Таблица 4
Количественный анализ чувствительности *Kl. pneumoniae* к антибактериальным препаратам между пациентами 1-й группы (2019 год) и пациентами 2-й группы (2020 год)
Table 4
Quantitative analysis of *Kl. pneumoniae* sensitivity to antibacterial drugs between Group 1 (2019) and Group 2 (2020)

Препарат	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=45)		P-value* / коэффициент сопряженности Пирсона (C)*
	Sensitive (S)	Resistant (R)	Sensitive (S)	Resistant (R)	
	абсолютное количество / %		абсолютное количество / %		
Ампициллин	43/100	0/0	40/89	5/11	0,074/0,233
Амоксиклав	33/77	10/23	23/51	22/49	0,023/0,257
Ципрофлоксацин/ левофлоксацин	23/54	20/46	15/33	30/67	0,091/0,199
Цефтриаксон/ цефотаксим	30/70	13/30	22/49	23/51	0,076/0,208
Цефтазидим	30/70	13/30	13/29	32/71	<0,001/0,378
Амикацин	6/14	37/86	8/18	37/82	0,843/0,052
Имипенем	23/54	20/46	19/42	26/58	0,399/0,112

Примечания: сравнительный анализ проводился между 1-й и 2-й группами по чувствительности к антибактериальным препаратам; * Sensitive – чувствительный; Resistant – резистентный.

Таблица 5

Количественный анализ чувствительности *Acinetobacter* spp. к антибактериальным препаратам между пациентами 1-й группы (2019 год) и пациентами 2-й группы (2020 год)

Table 5

Quantitative analysis of *Acinetobacter* spp. sensitivity to antibacterial drugs between patients of group 1 (2019) and patients of group 2 (2020)

Препарат	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=8)		P-value* / коэффициент сопряженности Пирсона (C)*
	Sensitive (S)	Resistant (R)	Sensitive (S)	Resistant (R)	
	абсолютное количество / %		абсолютное количество / %		
Ампициллин	21/100	0/0	6/75	2/25	0,120/0,403
Амоксиклав	21/100	0/0	3/38	5/62	<0,001/0,595
Ципрофлоксацин/ левофлоксацин	4/19	17/81	1/13	7/87	0,895/0,077
Цефтазидим	7/33	14/67	1/13	7/87	0,512/0,204
Цефепим	5/24	16/76	1/13	7/87	0,874/0,124
Амикацин	4/19	17/81	0/0	8/100	0,468/0,240
Имипенем	3/14	18/86	0/0	8/100	0,655/0,205

Примечания: сравнительный анализ проводился между 1-й и 2-й группами по чувствительности к антибактериальным препаратам; * Sensitive – чувствительный; Resistant – резистентный.

и имипенема, амоксиклав показал значительное снижение чувствительности – 77% в первой группе (n=33) по сравнению с 51% во второй группе (n=23), с $p=0,023$ и средней силой связи. Цефтазидим также продемонстрировал среднюю связь с 70% в первой группе (n=30) и 29% во второй группе (n=13), $p<0,001$.

Исходя из данных табл. 5, статистически значимые различия по чувствительности были следующими: амоксиклав 100% (n=21) 1-й группы в сравнении с 38% 2-й группы (n=3), $p<0,001$, сила связи – сильная. При сравнении чувствительности *Acinetobacter* spp. между пациентами 1-й группы (2019 год) и пациентами 2-й группы (2020 год) к следующим антибактериальным препаратам: ампициллин, ципрофлоксацин/левофлоксацин, цефтриаксон/цефотаксим, цефтазидим, цефепим, амикацин, имипенем – статистически значимых различий выявлено не было.

Для *Acinetobacter* spp. также не было выявлено статистически значимых различий в чувствительности к антибактериальным препаратам между группами, что может указывать на устойчивость этого патогена к применяемым антибиотикам. Однако амоксиклав показал значительное снижение чувствительности – 100% в первой группе (n=21) по сравнению с 38% во второй группе (n=3), с $p<0,001$ и сильной связью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка этиологической структуры ИСМП в отделении интенсивной терапии с контингентом новорожденных детей указывает на преобладание полирезистентных штаммов грамотрицательных аэробных бактерий семейства Enterobacteriaceae (*Ps. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.). Факторами риска являются госпитализация из другого стационара, проводимая ранее АМТ, иммунологическая несостоятельность и высокая частота БЛД в группе недоношенных новорожденных.

В целях повышения эффективности профилактики ИСМП необходимо применение стратегии по профилактике ИСМП: анализ распространения инфекционного

процесса (выявление случаев инфекции, их источника, этиологии возбудителей зоокоммунальных инфекций, их циркуляция, рациональная АМТ в ОАИР и стационаре с учетом эпидемиологической ситуации (локальные протоколы эмпирической АМТ с учетом анализа антибиотикорезистентности и вариантов ассоциированной устойчивости Гр-отрицательных госпитальных штаммов бактерий):

- целесообразной стратегией эмпирической стартовой терапии ИСМП можно считать комбинацию антимикробных препаратов, перекрывающих спектр вероятных возбудителей госпитальных штаммов, включая мультирезистентные (Multidrug-resistant), экстремально- и панрезистентные (XDR, PDR) *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., политику ротации антимикробных препаратов для стартовой терапии в стационаре;
- соблюдение правил асептики и антисептики при установке и эксплуатации инвазивных устройств (катетеров, дренажных трубок) – основной способ профилактики ИСМП;
- профилактическое применение антибиотиков не рекомендуется, за исключением случаев неблагоприятной эпидемиологической ситуации в локальном подразделении педиатрического стационара (массовое возникновение случаев инфицирования с микробиологическим подтверждением специфического возбудителя);
- мультидисциплинарный подход: локальные рабочие группы из инфекциониста, клинического микробиолога, фармаколога, специалиста по инфекционному контролю или госпитального эпидемиолога и соблюдение больничных протоколов и руководств относительно антимикробной терапии;
- использование «малоинвазивных» технологий в неонатологии: неинвазивных методик ВВЛ, «неагрессивных» подходов к выхаживанию контингента ELGAN – Extremely Low Gestational Age Newborn.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pokrovsky V., Akimkin V. et al. Fundamentals of a modern classification of healthcare-associated infections. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2011;3:4–10. (in Russian)
2. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control*. 2008;36:309–332. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
3. McKibben L., Horan T., Tokars J.J. et al. Guidance on public reporting of healthcare associated infections: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. *Am. J. Infect. Control*. 2005;33:217–226. doi: 10.1016/j.ajic.2005.04.001
4. Morozov A., Morozova A. et al. Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the problem (literature review). *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2022;4:107–116. (in Russian). doi: 10.24412/2075-4094-2022-4-3-3
5. Kopsidas I., Collins M., Zaoutis T. Healthcare-associated Infections Can We Do Better? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:305–e309.
6. Russo P.L., Cheng A.C., Richards M., Graves N., Hall L. Healthcare-associated infections in Australia: Time for national surveillance. *Aust. Health Rev*. 2015;39:37–43. doi: 10.1071/AH14037
7. Lodha R., Natchu U.C., Nanda M., Kabra S.K. Nosocomial infections in pediatric intensive care units. *Indian J Pediatr*. 2001;68:1063–70. doi: 10.1007/BF02722358
8. Zarb P., Coignard B., Griskeviciene J., Muller A., Vankerckhoven V., Weist K., Goossens M.M., Vaerenberg S., Hopkins S., Catry B., et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*. 2012;17:20316. doi: 10.2807/ese.17.46.20316-en
9. Kolomiets N.D., et al. Assessment of potential risk of nosocomial infections and algorithm for microbiological monitoring in obstetric facilities. Minsk: Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 2011. (in Russian)
10. Report on the Burden of Endemic Health Care – Associated Infection Worldwide. World Health Organization 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=B020F4E894405420137DF61D82FF78E6?sequence=1 (accessed 17 August 2024).
11. Brebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application package Statistica*. M.: MediaSphere, 2006. 312 p. 3rd editions. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.010>
УДК 616.211-002-056.3-08-053.2



Почкайло А.С.¹ ✉, Галашевская А.А.²

¹ Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Современные стратегии лечения аллергического ринита у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

Для цитирования: Почкайло А.С., Галашевская А.А. Современные стратегии лечения аллергического ринита у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):267–282. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.010>

Подана: 13.05.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: apochk@rambler.ru

Резюме

Аллергический ринит является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. Актуальность его изучения обусловлена не только ростом заболеваемости этой патологией, но и существенным социально-экономическим и медицинским ущербом, наносимым этим заболеванием в глобальном масштабе, а также значимым негативным влиянием на качество жизни пациента и его окружения. Организация своевременного, эффективного, безопасного и всестороннего лечения пациента с аллергическим ринитом становится краеугольным камнем его ведения медицинскими специалистами различного профиля. В статье представлены современные подходы к лечению аллергического ринита у детей на основе международных согласительных документов с учетом существующих особенностей его ведения в детской популяции и при наличии коморбидной патологии. Дана характеристика основным группам лекарственных средств, применяемым в настоящее время для фармакотерапии аллергического ринита, а также описание принципов их выбора у конкретного пациента. Освещены нефармакологические направления в лечении аллергического ринита и подходы к его профилактике у детей.

Ключевые слова: аллергический ринит, лечение, антигистаминные средства, дети, интраназальные стероиды, антилейкотриеновые средства, аллерген-специфическая иммунотерапия

Лекарственные препараты Фортива Мед для лечения риносинусита¹ и аллергического ринита²



МОМЕНЕКС^{1,2}

мометазона фуруат,
спрей назальный
50мкг/доза 140доз



ФЛУТИНЕКС²

флутиказона пропионат,
спрей назальный
50мкг/доза 120доз



АЗЕЛИНЕКС²

азеластина гидрохлорид,
спрей назальный
140мкг/доза 60доз

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
С ВРАЧОМ И ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

На правах рекламы. Назначение беременным и кормящим женщинам допустимо только после
оценки соотношения польза/риск.

Производитель: ООО «Фортива Мед», Республика Беларусь, 223012, Минская обл.,
Минский р-н, г.п. Мачулищи, ул. Аэродромная, д.4-2. РУ № 23/12/3332 до 08.12.2028,
РУ № 20/07/3037 до 13.07.2025, РУ №007038-РГ-ВУ до 23.09.2029.

FORTIVA MED

Pachkaila A.¹ ✉, Halasheuskaya A.²

¹ Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Modern Strategies for the Treatment of Allergic Rhinitis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article preparation, and read and approved the final version of the manuscript.

For citation: Pachkaila A., Halasheuskaya A. Modern Strategies for the Treatment of Allergic Rhinitis in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):267–282. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.010>

Submitted: 13.05.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: apochk@rambler.ru

Abstract

Allergic rhinitis is one of the most common allergic diseases in children. The relevance of its study is due not only to the increasing incidence of this pathology, but also to the significant socio-economic and medical burden caused by this disease on a global scale, as well as a significant negative impact on the quality of life of the patient and his environment. Organization of timely, effective, safe and comprehensive treatment of a patient with allergic rhinitis is the cornerstone of the management of such a patient by medical specialists of various profiles. The article presents modern approaches to the treatment of allergic rhinitis in children based on international consensus documents, taking into account the existing features of its implementation in the pediatric population and in the presence of comorbid pathology. The characteristics of the main groups of drugs currently used for pharmacotherapy of allergic rhinitis are given, as well as a description of the principles of their choice in a particular patient. Non-pharmacological directions in the treatment of allergic rhinitis and approaches to its prevention in children are covered.

Keywords: allergic rhinitis, treatment, antihistamines, children, intranasal steroids, antileukotriene agents, allergen immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – это опосредованная иммуноглобулином Е (IgE) реакция гиперчувствительности 1-го типа слизистой оболочки носа, возникающая в результате воздействия аллергена на сенсibilизированный организм человека [1].

В соответствии с иным определением, АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа [2].

АР – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и самое распространенное из аллергических заболеваний, значительно ухудшающее

качество жизни пациента и его окружения, значимо повышающее риск развития бронхиальной астмы. По данным научной литературы, до 30% населения Европы страдает от АР, а в некоторых странах мира его распространенность в популяции достигает 50% [3, 4].

Этиологическими факторами АР являются как внутрижилищные, так и внежилищные аллергены, включая пыльцу растений, аллергены домашней пыли (клещей видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *farinae*, библиотечной пыли и др.), плесневые грибы, эпидермальные аллергены (кошка, собака, лошадь и др.), профессиональные аллергены [5].

В зависимости от этиологии на протяжении многих десятилетий традиционно выделялись сезонный и круглогодичный (бытовой) типы АР. При этом считалось, что круглогодичный АР вызывается бытовыми аллергенами, а сезонный – пылью и другими аллергенами, с которыми пациент сталкивается вне стен своего дома. Однако сезонность (либо круглогодичность) воздействия аллергенов, на которой основано такое разделение АР, является достаточно условным понятием. К примеру, изменение климатических условий в сторону потепления и ассоциированный с этим сдвиг начала и продолжительности поллинии растений, проживание пациента в стране с круглогодичным цветением растений, наличие у пациента поливалентной сенсibilизации ко многим аллергенам, равно как и зависимость концентрации внутрижилищных аллергенов в воздухе от времени года (возможны волнообразное течение вызванного ими АР и сезонные вспышки его симптомов) существенно размывают четкость определения типа АР у конкретного пациента. Тем не менее в ряде стран и профессиональных сообществ, а также в составе Международной классификации болезней такое разделение АР продолжает применяться [2, 6, 7].

Опубликованный в 2015 г. отчет PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение», подготовленный консенсусом экспертов, выделил АР в соответствующий отдельный фенотип, наряду с фенотипом инфекционного ринита и гетерогенным фенотипом неаллергического и неинфекционного ринита [8].

Экспертная группа ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) предложила новую классификацию АР, основанную на продолжительности и повторяемости клинических симптомов и широко применяемую до настоящего времени. В соответствии с ней выделяют:

- интермиттирующий АР (симптомы наблюдаются менее 4 дней в неделю или менее 4 последовательных недель в году);
- персистирующий АР (симптомы присутствуют более 4 дней в неделю и более 4 недель в году).

По тяжести течения АР различают:

- легкую степень (слабовыраженные симптомы АР, которые не нарушают дневную активность и сон пациента);
- среднетяжелую степень (симптомы препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон);
- тяжелую степень (симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие лечения не может нормально работать, учиться, заниматься спортом, серьезно нарушается ночной сон).

По стадии заболевания разделяют обострение и ремиссию АР, а при формулировании диагноза также указывают спектр аллергенов, к которым выявлена сенсibilизация [1, 2, 7, 9].

Отдельной формой заболевания является локальный АР, при котором имеют место типичные симптомы АР, четкая связь обострения заболевания и контакта с аллергеном, однако результаты стандартных методов диагностики (кожные аллергопробы, определение специфических IgE в крови) остаются отрицательными. При этом специфические IgE к причинно-значимым аллергенам определяются в назальном секрете. Положительными являются и назальные провокационные тесты с такими аллергенами [2, 3, 8, 10].

АР часто сочетается с другими заболеваниями, например с аллергическим конъюнктивитом, атопическим дерматитом, хроническим риносинуситом с назальным полипозом, тубоотитом, оральным аллергическим синдромом, неаллергическими формами ринита. Концепция единого заболевания дыхательных путей предполагает, что АР и бронхиальная астма являются разными уровнями манифестации в дыхательной системе единого воспалительного процесса. В связи с этим пациенты с АР или бронхиальной астмой должны быть обследованы на наличие сопутствующего заболевания, поскольку 50–80% пациентов с астмой имеют АР, а до 40% пациентов с АР страдают астмой. Частым сопутствующим АР заболеванием является аллергический конъюнктивит, который манифестирует соответствующими симптомами. Его течение усугубляется отеком и нарушением проходимости носослезных каналов, вызванным АР [11–14].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Основными клиническими симптомами АР являются:

- заложенность (обструкция) носа;
- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание (часто приступообразное, в утренние часы);
- зуд (реже жжение в носу, может сопровождаться зудом неба и глотки, характерен «аллергический салют» – почесывание кончика носа ладонью с образованием поперечной складки на спинке носа).

На поздних стадиях заболевания присоединяется ухудшение обоняния [2, 3, 5, 7].

Дополнительные симптомы АР, обусловленные механическим раздражением кожи в околоносовой области, обильным выделением назального секрета, нарушением дренирования околоносовых пазух, проходимости слуховых труб, включают носовые кровотечения (форсированное сморкание, травматичный уход за полостью носа), гиперемию и отечность кожи в параназальной области, боль в горле и покашливание (сопутствующий аллергический фарингит, ларингит), боль/треск в ушах (особенно при глотании), нарушения слуха (сопутствующий тубоотит) [2, 5, 9].

Неспецифическими симптомами АР, определяющими качество жизни пациента, являются: слабость, недомогание, раздражительность, головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания и сна, подавленное настроение, редко – лихорадка [2, 5].

■ ДИАГНОСТИКА

Диагноз АР устанавливается на основании комплексной оценки: анализа клинической картины (характерные жалобы и симптомы), анамнеза заболевания (наличие анамнестических данных, указывающих на возникновение жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном), аллергологического анамнеза, данных физикального обследования пациента, а также результатов специфического аллергологического тестирования.

■ ЛЕЧЕНИЕ

Успешное лечение АР у детей включает 4 основных стратегических направления:

- обучение пациента и его семьи;
- элиминационные мероприятия;
- фармакотерапию;
- аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [2, 5, 15].

Обучение пациента и его семьи

Залогом успешности лечения АР является обучение пациента, информирование его и семьи о характере заболевания, рисках прогрессирования, необходимости и порядке надлежащего лечения. Осведомленность пациента о принципах элиминации аллергена, подготовленность, мотивация к модификации окружающей среды позволяют облегчить течение заболевания и уменьшить объем предстоящей фармакотерапии. Детальное пояснение сути и характера заболевания, целей проводимого лечения, ожидаемого от него эффекта может предотвратить развитие ложной надежды на быстрое выздоровление и повысить ответственность у пациента. Полная и точная информация о соотношении риска и пользы применяемых лекарственных средств, предполагаемой продолжительности лечения, обучение правильной технике использования средств доставки (например, интраназальных стероидов / антигистаминных средств) позволяют снизить уровень стероидофобии, повысить комплаентность пациента, уменьшить риск нежелательных реакций от приема лекарственных препаратов. Современные информационные технологии в виде специализированных сайтов, мобильных приложений, электронных устройств выводят на новый уровень взаимодействие медицинских специалистов с пациентом и его семьей, дают возможность существенно повысить качество и интерактивность обучения [2, 16, 17].

Элиминационные мероприятия

Элиминационные мероприятия заключаются в минимизации контакта пациента с причинно-значимыми аллергенами. Известно, что полное устранение контакта с аллергеном приводит к регрессу симптомов АР (например, у пациентов с аллергией на пыльцу, у которых симптомы полностью отсутствуют вне периода поллинииции), однако в большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно. Тем не менее элиминация аллергена рекомендована всем пациентам с АР с целью уменьшения выраженности симптомов АР, снижения потребности в фармакотерапии, профилактики прогрессирования заболевания. Элиминация аллергенов особенно актуальна в случаях наличия ограничений для приема лекарственных препаратов (беременность, ранний детский возраст, наличие сопутствующей

патологии) и при сенсibilизации к эпидермальным аллергенам. Элиминационные мероприятия включают в себя: модификацию окружающей среды пациента, проведение ирригационно-элиминационных процедур для слизистой оболочки полости носа и применение барьерных методов [2, 6].

Модификация окружающей среды. Меры по созданию гипоаллергенной среды общеизвестны и подтвердили свою эффективность в облегчении симптомов заболевания: использование специальных фильтров для воздуха в помещении, ежедневная влажная уборка, ограничение контакта с домашними животными, временный (на период цветения) или постоянный переезд в другую климатическую зону, применение acaricidных и фунгицидных средств. Примером инноваций в данном направлении может служить кормление домашних животных (кошек) специальным кормом, снижающим их аллергенность для человека. Известно, что irritants в воздухе, такие как табачный дым, выхлопные газы, резкие запахи, способны усугублять симптомы АР, следовательно, пациенту рекомендуется избегать контакта с ними [3, 11, 14].

Ирригационно-элиминационные процедуры. Ирригация полости носа солевыми растворами является дешевой, доступной, хорошо переносимой и легко выполнимой, не вызывающей нежелательных реакций при длительном применении элиминационной мерой, которая, однако, не заменяет полноценной фармакотерапии. Всем пациентам с АР может быть рекомендовано использование средств для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки полости носа. Это способствует разжижению вязкой слизи, улучшению функции мерцательного эпителия, уменьшению экспозиции на поверхности слизистой оболочки носа пылевых частиц и аллергенов, оказывает увлажняющее воздействие. Промывание носовой полости большим объемом солевого раствора и под давлением эффективнее использования малых объемов без давления. Проведение назального душа с солевыми растворами у пациентов с АР, получающих интраназальные стероиды, способствует удалению избытка отделяемого и уменьшению отека, улучшает контакт стероидного препарата со слизистой оболочкой, а также профилактирует развитие некоторых нежелательных реакций, таких как сухость слизистых оболочек и носовые кровотечения [7, 15, 18–20].

Барьерные методы. Барьерные методы предотвращения контакта с аллергеном заключаются в использовании пациентом экранирующих устройств (специальных очков, лицевых масок, интраназальных полимерных фильтров для вдыхаемого пациентом воздуха), а также в применении барьерных лекарственных средств для слизистых оболочек (носовой полости, конъюнктивы) на основе веществ с экранирующим, абсорбирующим, связывающим действием (например, на основе микрокристаллической целлюлозы, эктоина, гелеобразных субстанций) [21].

Фармакотерапия

Современная фармакотерапия АР включает широкий спектр лекарственных препаратов из различных фармакологических групп, что позволяет индивидуализировать и модифицировать лечение пациента, в зависимости от его возраста и клинической ситуации, включая наличие коморбидных заболеваний. При правильном подборе и назначении лекарственных препаратов у большинства пациентов фармакотерапия демонстрирует высокую клиническую эффективность, позволяя достичь

контроля за симптомами АР, значимого улучшения качества жизни и профилактики осложнений. Однако ключевой проблемой остается низкая приверженность пациентов рекомендованному лечению. Важно подчеркнуть, что успешное управление АР требует не только назначения адекватной фармакотерапии, но и построения доверительных партнерских отношений врача и пациента для мотивации к долгосрочному соблюдению рекомендаций.

Ключевой стратегией выбора и назначения лечения при АР является так называемый ступенчатый подход (см. таблицу). Он заключается как в поэтапном увеличении объема лечения (переход на ступень вверх) при отсутствии контроля за симптомами АР, так и в уменьшении объема лечения (переход на ступень вниз) при достижении стабильной ремиссии (с продолжением элиминационных мероприятий, обучения пациента, АСИТ, с доступностью лекарственных средств скорой помощи на всех ступенях лечения). Ступенчатый подход в лечении АР обеспечивает баланс между эффективностью и безопасностью, минимизируя риски полипрагмазии у детей.

Важным динамическим мероприятием в процессе ведения пациента для оценки его качества жизни, контроля за симптомами и эффективности лечения АР является применение различных оценочных шкал (включая визуальные аналоговые шкалы) [2, 5, 22].

Современная фармакотерапия АР объединяет гетерогенные группы лекарственных препаратов, различающиеся как по механизму воздействия на различные звенья каскада аллергического воспаления, так и по наличию и степени их влияния на конкретные симптомы АР и коморбидных ему состояний (астма, конъюнктивит). Многие из используемых в лечении препаратов имеют определенные особенности

Ступенчатый подход в лечении аллергического ринита A step-by-step approach to the treatment of allergic rhinitis

АСИТ			
Контроль за факторами внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля за симптомами			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Одно из: – системные антигистаминные средства; – интраназальные антигистаминные средства; – интраназальные средства на основе кромоглициевой кислоты; – антилейкотриеновые средства	Одно из: – интраназальные стероиды (предпочтительно); – системные антигистаминные средства; – интраназальные антигистаминные средства; – антилейкотриеновые средства	Комбинация интраназальных стероидов с одним или более из: – системные антигистаминные средства; – интраназальные антигистаминные средства; – антилейкотриеновые средства	Рассмотреть лечение тяжелого АР омализумабом (его назначение возможно пациентам от 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующего лечения)
Средства скорой помощи			
Симпатомиметики (коротким курсом)			Стероидные средства (системного действия, перорально)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем повышать ступень терапии (step-up)			

и ограничения использования в педиатрической практике и у иных особых категорий пациентов.

Системные антигистаминные лекарственные средства нового поколения.

Они являются препаратами первого выбора в лечении легких и среднетяжелых форм АР, а также у пациентов, не желающих использовать интраназальные кортикостероиды. Различные современные (нового поколения) антигистаминные лекарственные средства отличаются по химической структуре, фармакодинамике и фармакокинетике, по способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию. По выраженности седативного эффекта при их применении они разделяются на:

- седативные (так называемые антигистаминные средства первого поколения);
- менее седативные (дезлоратадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, рупатадин);
- неседативные (фексофенадин, биластин) средства.

Предпочтительность использования менее седативных / неседативных антигистаминных средств (средств нового поколения, средств 2–3-го поколения) обусловлена отсутствием эффекта или низким седативным эффектом, высоким уровнем безопасности, большей селективностью воздействия на H_1 -гистаминорецепторы, быстрым достижением клинического эффекта при их приеме, отсутствием тахифилаксии (привыкания) даже при длительном применении, низким риском взаимодействий с пищей, иными лекарственными препаратами и системой цитохромов P4503A (CYP3A), невысокой кардиотоксичностью, удобным, подходящим для пациента и безопасным в педиатрической практике режимом приема (перорально, включая наличие жидких форм, 1–2 раза в сутки), возможностью длительного применения, невысокой стоимостью. Пероральное применение антигистаминных средств нового поколения при АР существенно уменьшает чихание, зуд, ринорею, опосредованно влияет на симптомы аллергического конъюнктивита, однако сравнительно слабо воздействует на заложенность носа [23–25].

Следует отметить, что системные антигистаминные средства первого поколения (старого поколения, седативные) не должны использоваться в лечении АР вследствие наличия ряда существенных недостатков у этой группы лекарственных средств. Меньшая избирательность их действия на H_1 -гистаминорецепторы (синхронная блокада ими мускариновых, серотониновых, допаминовых рецепторов) увеличивает спектр потенциальных нежелательных реакций. Выраженный седативный эффект с сопутствующим нарушением дневной активности пациента и его когнитивных функций (как правило, уже нарушенных естественным течением самого заболевания) и возможное влияние на нормальную структуру сна (фрагментация сна с потенциальным развитием нарушений дыхания и сердечного ритма, повышением риска апноэ и внезапной смерти) являются клинически значимыми, ограничивающими их применение факторами. Кроме того, препараты данной группы лимитированы по длительности их непрерывного применения, что также ограничивает их безопасное использование при АР.

Единственной нишей их ограниченного по времени применения являются дети первого полугодия жизни, сравнительно редко страдающие АР, поскольку системные антигистаминные средства нового поколения не зарегистрированы для этого возраста (например, цетиризин, дезлоратадин – с 6 месяцев, лоратадин – с 2 лет) [2, 3, 5, 24].

Интраназальные антигистаминные лекарственные средства. Занимают важную нишу в лечении АР. Могут назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами из других групп, характеризуются быстрым эффектом и высоким профилем безопасности. При неэффективности перорального приема антигистаминных препаратов можно рассмотреть их топические интраназальные формы, при этом одновременное применение пероральной и интраназальной форм антигистаминных средств не продемонстрировало преимуществ перед их раздельным использованием. Топические антигистаминные средства имеют быстрое начало действия (до 15–30 минут после первого применения), поэтому могут применяться в режиме «по требованию». Однако продолжительное использование интраназальных антигистаминных средств показало гораздо более высокую эффективность, чем их применение «по требованию». Могут вызывать сухость во рту, появление сыпи, отека слюнных желез, раздражение слизистой оболочки носа, приводить к нарушению вкусовосприятия. До 15–20% пациентов (особенно при неправильной технике интраназального введения) ощущают горький вкус при их приеме. Интраназальные антигистаминные средства не оказывают значимого воздействия на симптомы сопутствующего аллергического конъюнктивита, поэтому для этих целей зарегистрированы и используются соответствующие топические формы в виде глазных капель. Представителями этого класса лекарственных средств являются: алькафтадин, эпинастин, бепотастин, кетотифен, олопатадин, азеластин (зарегистрирован в Беларуси) [1, 3, 6].

Примером качественного и эффективного интраназального антигистаминного средства на основе азеластина является Азелинекс (ООО «Фортива Мед», Республика Беларусь), выпускаемый в виде дозированного назального спрея и показанный для лечения АР у детей с 6-летнего возраста и взрослых. Азелинекс обладает всеми преимуществами соответствующей группы препаратов, включая быстрое начало действия и возможность длительного использования (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, ограничений по продолжительности применения нет).

Интраназальные стероидные лекарственные средства. Они превосходят системные и топические антигистаминные средства, препараты кромоглициевой кислоты по силе действия, оказывают мощное влияние на все основные симптомы АР (включая выраженное уменьшение заложенности носа – большее, чем при использовании системных антигистаминных и антилейкотриеновых средств) посредством интенсивного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия. Являются препаратами первого выбора в лечении пациентов с персистирующим, среднетяжелым и тяжелым течением АР (особенно при выраженной назальной обструкции), а также при неэффективности предшествующей монотерапии системными антигистаминными средствами. Важным дополнительным эффектом некоторых из них (например, флутиказона фуроата) является уменьшение выраженности и глазных симптомов при сопутствующем риниту аллергического конъюнктивите [2, 3].

Действие этой группы препаратов начинается уже через несколько часов после первого применения, однако для снижения интенсивности симптомов АР может потребоваться несколько дней, при этом максимальный эффект достигается не ранее чем через 2 недели их применения. В связи с этим целесообразным является начало

их приема за 2 недели до предполагаемого начала цветения и поллинии вероятного аллергена. Следует отметить, что промывание носа солевыми растворами и удаление слизи перед непосредственным введением интраназальных стероидных средств, как и краткосрочное (до 5 суток) предшествующее использование деконгестанта (особенно при выраженной блокаде полости носа, препятствующей проникновению спрея, что может отмечаться в начале лечения АР), повышают скорость наступления и выраженность эффекта стероидов за счет большего их контакта со слизистой оболочкой [6, 14].

Наиболее частыми местными нежелательными реакциями при использовании интраназальных стероидов являются: сухость слизистой оболочки, образование корок, носовые кровотечения, раздражение слизистых оболочек, перфорация носовой перегородки (редко). Риск их возникновения во многом ассоциирован с нарушением техники введения данных препаратов [2, 3, 7].

В большинстве из многочисленных исследований в детской популяции продемонстрировано, что применение современных интраназальных стероидов значимо не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, минеральную плотность костной ткани, развитие глаукомы и катаракты. Тем не менее уверенно исключить риск развития системных нежелательных реакций при использовании интраназальных стероидов в настоящее время нельзя. В ряде исследований получены соответствующие результаты, особенно при длительном и высокодозном применении топических стероидов. В связи с этим в педиатрической практике эти препараты рекомендовано использовать в минимальной суточной терапевтической дозе, позволяющей контролировать симптомы АР, а при необходимости длительного их применения необходимо следить за ростом ребенка [2, 3, 7].

Безопасность топических стероидов и вероятность развития системных нежелательных реакций определяются их биодоступностью и уровнем инактивации при первичном прохождении через печень. Используемые в клинической практике интраназальные стероиды условно разделяются на 2 поколения: к первому относят лекарственные средства на основе беклометазона и будесонида (зарегистрированы с 6 лет, биодоступность 30–50%), флунизолида и триамцинолона ацетонида (не зарегистрированы в Беларуси в данной форме, биодоступность составляет от 10 до 50%); ко второму поколению принадлежат лекарственные средства на основе циклесонида (не зарегистрирован в Беларуси в данной форме, биодоступность менее 0,1%), флутиказона фуроата и мометазона фуроата (зарегистрированы с 2 лет, биодоступность менее 1% и менее 0,1% соответственно), а также флутиказона пропионата (с 4 лет, биодоступность менее 2%). Эффективность всех этих топических стероидов в лечении АР у детей вполне сопоставима. Однако с учетом фактора безопасности следует отдавать предпочтение препаратам с меньшей биодоступностью – на основе флутиказона фуроата, мометазона фуроата и флутиказона пропионата [2, 5, 6, 9, 14, 25].

Среди зарегистрированных на отечественном фармацевтическом рынке интраназальных стероидов на основе мометазона фуроата одним из успешно применяемых в педиатрической практике является Моменекс (ООО «Фортива Мед», Республика Беларусь) в виде дозированного назального спрея, предназначенного для лечения АР у детей с 2-летнего возраста и взрослых, а также для лечения острого риносинусита без признаков тяжелой бактериальной инфекции у детей старше 12 лет

и взрослых. Наряду с присущими всему классу интраназальных стероидов высокой эффективностью и безопасностью в лечении АР, важной особенностью Моменекса является его доступная стоимость и наличие у этого назального спрея специального дозирующего устройства (Aero Pump GmbH, Германия), препятствующего загрязнению содержимого флакона.

Примером качественного и эффективного интраназального стероида на основе флутиказона пропионата в форме дозированного назального спрея является Флутинекс (ООО «Фортива Мед», Республика Беларусь), зарегистрированный для лечения АР у детей старше 12 лет и взрослых. Оптимальный режим дозирования (однократно в сутки), сохранение свойств лекарственного средства после вскрытия флакона до конца срока годности, доступная стоимость представляют собой важные преимущества этого лекарственного препарата белорусского производства.

Рекомендовано не только стремиться использовать минимально достаточные для эффективного контроля за АР дозы стероидов, но и ограничить применение у детей интраназальных стероидов с более высокой биодоступностью, таких как будесонид (до 30–40%) и беклометазон (до 40–50%). Важно также упомянуть и о топических комбинированных препаратах, включающих стероиды с крайне высокой биодоступностью (дексаметазон, более 80%), которые позиционируются в качестве препаратов для лечения острых и хронических заболеваний носоглотки. Однако показания к назначению, эффективность и безопасность их применения при АР у детей не подтверждены [2].

Разработаны и внедрены в клиническую практику комбинированные лекарственные средства на основе интраназальных антигистаминных средств и топических стероидов (азеластина гидрохлорид + флутиказон пропионат, мометазона фураат + олопатадин), демонстрирующие синергизм обоих классов лекарственных средств при таком применении (начало действия отмечается быстрее, чем при монотерапии, уже в течение нескольких минут или первого часа соответственно для вышеуказанных комбинаций; выраженное влияние на все симптомы АР эффективнее монотерапии в купировании глазных симптомов) [3, 14, 17].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (антилейкотриеновые лекарственные средства). Они уступают по эффективности интраназальным стероидным препаратам в лечении АР, могут применяться как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения АР. Представлены пранлукастом, зафирлукастом (не зарегистрированы в Беларуси), монтелукастом (зарегистрирован в Беларуси с 2 лет, в ряде стран – с 6 месяцев). За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой носа и бронхов, спровоцированное воздействием аллергена, обладает выраженным противоаллергическим действием, эффективен как в подавлении симптомов, так и в профилактике их возникновения. Назначение монтелукаста при сочетании АР с бронхиальной астмой является стероидосберегающей опцией, позволяет контролировать симптомы как АР, так и бронхиальной астмы. Однако присущие данной группе лекарственных препаратов потенциальные нейropsychические нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в педиатрической популяции, включая аномалии сна, бессонницу, беспокойство, депрессию, суицидальные мысли, в 2020 г. побудили Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) внести предостережение в инструкцию. FDA рекомендует применять монтелукаст

при АР только у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью альтернативных методов лечения. Принимая решение о назначении или продолжении приема препарата, следует учитывать риски и пользу монтелукаста, информировать всех пациентов о возможном риске нейropsychических нежелательных реакций, мониторить возможное появление последних в процессе приема монтелукаста с немедленной отменой препарата при любых отклонениях. В исследованиях также обнаружена возможная связь между применением антилейкотриеновых средств и развитием эозинофильного гранулематоза с полиангиитом [1–3, 14].

Разработаны и используются при необходимости комплексного лечения АР комбинированные лекарственные препараты на основе антилейкотриеновых средств и системных антигистаминных средств нового поколения (левоцетиризин + монтелукаст).

Интраназальные лекарственные средства на основе кромоглициевой кислоты. Эти средства обладают стабилизирующим воздействием на мембраны тучных клеток. Представителями данной группы являются лекарственные средства на основе недокромила натрия и кромогликата натрия, выпускаемые в виде интраназальных и глазных форм. Эффективность этой группы ниже, чем у системных антигистаминных средств и интраназальных стероидных препаратов, они не влияют на заложенность носа как на один из ключевых симптомов АР. Необходимость в заблаговременном (до контакта с аллергеном) начале приема, частом введении в течение дня существенно отражается на комплаентности пациента. Однако важным преимуществом этой группы препаратов является их высокая безопасность. Их применение при АР становится удобной опцией у пациентов со стероидофобией, при отсутствии эффекта или противопоказаниях к применению иных групп лекарственных средств [1, 2].

Сосудосуживающие интраназальные лекарственные средства (деконгестанты). Эти средства используются при АР в качестве симптоматического лечения для быстрого уменьшения заложенности носа. Деконгестанты действуют на симпатическую регуляцию тонуса кровеносных сосудов за счет влияния на адренергические рецепторы. Выраженное сосудосуживающее действие развивается уже в первые минуты после использования, однако купирует лишь заложенность носа, никак не влияя на иные симптомы АР. Их кратковременное применение возможно у пациентов с обострением АР и выраженной назальной обструкцией. Предпочтительно использование деконгестантов с максимальной продолжительностью действия (например, у оксиметазолина – до 12 часов), меньшей кратностью приема, меньшим риском нежелательных реакций (например, на основе оксиметазолина, ксилометазолина, фенилэфрина), избегая средств с максимальными рисками (нафазолин). Длительное применение деконгестантов сопряжено с высоким риском нежелательных реакций (гипертензия, бессонница, тахикардия, возбуждение, при передозировке – интоксикация), развитием медикаментозного ринита. Важно отметить, что, несмотря на наличие лекарственных форм деконгестантов, зарегистрированных к применению у детей с рождения, существующие международные рекомендации предостерегают от применения деконгестантов у детей младше 6 лет ввиду высокого риска развития интоксикации, советуют с осторожностью использовать их даже в разрешенном инструкцией режиме у детей в возрасте от 6 до 12 лет и разрешают свободно назначать с соблюдением всех правил их применения (концентрация, разовая доза, кратность и длительность применения) детям старше 12 лет [5, 6].

Зарегистрированы комбинированные лекарственные препараты, сочетающие адреномиметик и интраназальное антигистаминное средство (например, фенилэфрин + диметинден), что повышает эффективность таких комбинированных средств в сравнении с монотерапией.

Стероидные лекарственные средства системного действия. Они могут применяться в качестве четвертой ступени лечения АР (при неэффективности лечения третьей ступени – комбинированного использования интраназальных стероидов, системных антигистаминных и антилейкотриеновых средств) или для купирования тяжелого обострения АР. С учетом обширного спектра потенциальных нежелательных реакций при их применении допустим короткий курс их системного (предпочтительно перорального) использования. Настоятельно не рекомендовано применение системных форм стероидов интраназально, как и назначение депонированных инъекционных форм системных стероидов [1, 26].

Омализумаб. Является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК. Селективно связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит уменьшение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. Результаты исследований демонстрируют эффективность омализумаба не только в лечении тяжелой атопической бронхиальной астмы, но и в снижении выраженности всех симптомов и потребности в симптоматическом лечении у пациентов с АР. При АР омализумаб, как и системные стероиды, рекомендован как вариант лечения четвертой ступени при недостаточной эффективности предшествующей терапии. С учетом механизма действия и существующих ограничений его следует назначать пациентам старше 12 лет, которым своевременно не проводилась АСИТ, с тяжелым течением АР по крайней мере за неделю до ожидаемого сезона пыления причинно-значимых растений (согласно анамнестическим данным о предыдущих сезонах) и продолжать лечение до окончания сезона пыления причинно-значимых аллергенов [1, 2, 27, 28].

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ является «золотым стандартом» патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом, заключается во введении в организм пациента по специальным схемам увеличивающихся доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента. Возможность проведения АСИТ должна быть рассмотрена у всех пациентов с АР, кому она не противопоказана (в период ремиссии, в том числе медикаментозной), с целью уменьшения выраженности симптомов АР, снижения потребности в препаратах для симптоматического лечения, предупреждения расширения спектра аллергенов, снижения риска развития бронхиальной астмы.

АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазы аллергического ответа, приводит не только к торможению аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, подавлению пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов.

В зависимости от длительности протокола, АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной и круглогодичной. Эффективность ее проведения выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена в последующем. Доступно проведение АСИТ врачом-аллергологом, начиная с 5-летнего возраста пациента, в виде подкожного и сублингвального методов введения аллергенов. В педиатрической практике предпочтение отдается сублингвальному методу, который обеспечивает высокий уровень безопасности, отсутствие необходимости в инвазивных инъекциях и частых визитах к врачу [2, 5, 29, 30].

Хирургическое лечение

У пациентов с АР к хирургическому лечению прибегают при наличии сопутствующей патологии, вызывающей стойкую обструкцию полости носа. Медицинские показания к проведению хирургического лечения определяет врач-оториноларинголог на основании комплексного осмотра, включающего визуализирующие методы диагностики. Плановое хирургическое лечение не рекомендовано в сезон поллинозиса причинно-значимых аллергенов.

Методы альтернативной и нетрадиционной медицины

Отсутствие убедительной доказательной базы по вопросам эффективности и безопасности применения таких методов, как гомеопатия, фитотерапия, гипноз, техники релаксации, ионизация воздуха, физиотерапия, ограничивает их использование при АР. По некоторым из этих направлений (например, употребление меда, акупунктура) исследования продолжаются, и их результаты свидетельствуют о возможном наличии эффекта в профилактике и лечении АР [1, 2, 5].

■ МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Медицинская профилактика АР включает стратегии, направленные на снижение риска возникновения и прогрессирования симптомов посредством сочетания контроля за окружающей средой, фармакологических вмешательств и изменения образа жизни. Первичная профилактика направлена на предотвращение развития заболевания, вторичная – на замедление прогрессирования заболевания, а третичная – на уменьшение сопутствующих симптомов и минимизацию последствий. Первичная профилактика ориентирована на снижение заболеваемости путем изменения этиологических или предрасполагающих факторов. Она охватывает тех пациентов, у которых еще нет АР, но которые подвержены риску его развития. Вторичная профилактика направлена на раннее выявление заболевания, чтобы вернуть пациента к полному здоровью и предотвратить стойкое или продолжительное заболевание. Относится к пациентам с ранним АР или уже сенсibilизированным и включает меры, которые следует предпринять для предотвращения прогрессирования АР, с помощью таких средств, как уменьшение воздействия аллергенов и триггеров или проведение АСИТ. Третичная профилактика определяется уменьшением воздействия текущего заболевания и его осложнений с целью оптимизации качества жизни пациента. При АР это относится к пациентам, страдающим от тяжелого АР, и включает меры, которые следует предпринять для профилактики присоединения сопутствующих заболеваний или осложнений. Это может быть достигнуто с помощью определенного лечения в соответствии с современными рекомендациями. Именно

в данном контексте включение АСИТ или биологических препаратов в лечение становится особенно уместным [4].

Профилактика АР направлена на установление и сохранение длительного контроля за клиническими симптомами, предупреждение обострений заболевания. Обязательно включает в себя элиминационные мероприятия – устранение или ограничение воздействия аллергена или иных триггеров АР, исключение из рациона (ограничение) перекрестно-реагирующих продуктов и лекарственных средств растительного происхождения (у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией).

АСИТ, предложенная каждому пациенту с АР, кому она не противопоказана и может быть проведена, отвечает важным направлениям вторичной профилактики, включая снижение риска развития бронхиальной астмы, прогрессирования АР, расширения спектра сенсибилизации.

Обучение пациента и его законных представителей, в том числе в рамках работы аллергошкол, состоит в информировании о необходимости грамотного и своевременного лечения; ознакомлении с современными методами специфического и неспецифического лечения; обучении правильному использованию лекарственных препаратов, различным мерам профилактики обострений; психологической реабилитации; самоконтролю; знакомстве с последними научными достижениями в области аллергологии и также является важным профилактическим направлением в ведении заболевания [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР – распространенная и наносящая существенный социально-экономический и медицинский ущерб проблема современной педиатрии. Компетентность и свободное ориентирование широкого круга врачей-специалистов, вовлеченных в мультидисциплинарное командное ведение ребенка с АР, включая врача-педиатра, врача – аллерголога-иммунолога, врача-оториноларинголога, врача-реабилитолога, в современных стратегиях ведения пациента с этим заболеванием, владение знаниями об особенностях лечения АР в детском возрасте, осведомленность о свойствах применяемых лекарственных средств являются залогом своевременности, эффективности и безопасности проведения такого лечения в педиатрической практике.

Обширный и постоянно пополняющийся спектр лекарственных препаратов из различных фармакологических групп позволяет в современных условиях индивидуализировать и модифицировать лечение пациента с АР, в зависимости от клинической ситуации, добиваясь стойкого контроля за симптомами и длительной ремиссии заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(4):293–859. doi:10.1002/alr.23090
2. Clinical guidelines Allergic rhinitis (2024). RUBRICATOR of clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_2 (accessed 11 May 2025). (In Russ.)
3. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):95. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
4. Scadding G.K., Conti D.M., Scheire S., et al. EUFOREA meeting on defining disease states in allergic rhinitis: towards a unified language in AR. *Front Allergy.* 2025;5:1531788. doi:10.3389/falgy.2024.1531788
5. Astaf'eva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., et al. Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Allergic Rhinitis. *Pediatric pharmacology.* 2024;21(4):320–343. (In Russ.)

6. Chotchaeva A.A., Kolotilina A.I., Korsunskiy I.A., et al. Allergic rhinitis: approaches to diagnostics and management. *RMJ*. 2018;9:22–28. (In Russ.)
7. Clinical Update Allergic Rhinitis 2024. ASCIA. Available at: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/allergic-rhinitis-clinical-update> (accessed 11 May 2025).
8. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi:10.1111/all.12573
9. Nur Husna S.M., Tan H.T.T., Md Shukri N., et al. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front. Med.* 2022;9:1–10. doi:10.3389/fmed.2022.874114
10. Mortada M.M., Kurowski M. Challenges in Local Allergic Rhinitis Diagnosis, Management, and Research: Current Concepts and Future Perspectives. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):929. doi:10.3390/medicina59050929
11. 2025 GINA Strategy Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report_2025-WEB-WMS.pdf (accessed 11 May 2025).
12. Iordache A., Balica N.C., Horhat I.D., et al. A Review Regarding the Connections between Allergic Rhinitis and Asthma – Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Curr Health Sci J*. 2023;49(1):5–18. doi:10.12865/CHSJ.49.01.5
13. Tenero L., Vaia R., Ferrante G., et al. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. *J Asthma Allergy*. 2023;16:45–57. doi:10.2147/JAA.S281439
14. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Scadding G., et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856–889. doi:10.1111/cea.12953
15. Gonioukakis I., Perikleous E., Fouzas S., et al. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. *Children (Basel)*. 2023;10(9):1571. doi:10.3390/children10091571
16. Scadding G.K., Smith P.K., Blaiss M., et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021;2:706589. doi:10.3389/falgy.2021.706589
17. Tidke M., Borghare P.T., Pardhekar P., et al. Recent Advances in Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(9):e68607. doi:10.7759/cureus.68607
18. Lopatin A.S., Varvianskaia A.V., Osipova E.A., et al. Nasal irrigations: searching for the optimal method. *Russian Rhinology*. 2018;26(1):46–53. doi.org/10.17116/rostrino201826146-53 (In Russ.)
19. Head K., Snidvongs K., Glew S., et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012597. doi:10.1002/14651858.CD012597.pub2
20. Ștanfel D., Kalogjera L., Ryazantsev S.V., et al. The Role of Seawater and Saline Solutions in Treatment of Upper Respiratory Conditions. *Mar Drugs*. 2022;20(5):330. doi:10.3390/md20050330
21. Kenney P., Hilberg O., Laursen A.C., et al. Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover park study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1566–1572.e5. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.015
22. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049
23. Yang H.J. Action-plan and as-needed therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(6):267–273. doi:10.3345/cep.2023.00654
24. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W., et al. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(61):1–6. doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9
25. Abdullah B., Abdul Latiff A.H., Manuel A.M., et al. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis: A Consensus Statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology. *J Asthma Allergy*. 2022;15:983–1003. doi:10.2147/JAA.S374346
26. Hox V., Lourijsen E., Jordens A., et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1. doi:10.1186/s13601-019-0303-6
27. Yamani I., Bu Saeed K., Alsulami A., et al. Efficacy of Biologic Therapies in the Management of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(10):e71408. doi:10.7759/cureus.71408
28. Yu L., Zhang H., Pan J., et al. Pediatric usage of Omalizumab: A promising one. *World Allergy Organ J*. 2021;14(12):100614. doi:10.1016/j.waojou.2021.100614
29. De Carli M., Capezzali E., Tonon S., et al. Mechanism and clinical evidence of immunotherapy in allergic rhinitis. *Front Allergy*. 2023;4:1217388. doi:10.3389/falgy.2023.1217388
30. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798. doi:10.1111/all.13317

<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.011>



Аксенова М.Е.

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

В поисках новых методов нефропротективной терапии при синдроме Альпорта

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: автор имеет подписанные информированные согласия пациентов на анонимное опубликование их данных в медицинском издании.

Благодарности: автор признателен пациентам и их родителям за предоставленную информацию.

Для цитирования: Аксенова М.Е. В поисках новых методов нефропротективной терапии при синдроме Альпорта. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):283–288. <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.011>

Подана: 18.03.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: maksyonova@pedklin.ru

Резюме

Синдром Альпорта характеризуется высоким риском прогрессирования заболевания почек у мужчин с X-сцепленным типом наследования, а также у пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом наследования. Терапия ингибиторами ангиотензиновой системы, особенно в случаях ее раннего назначения, позволяет значительно улучшить почечную выживаемость пациентов. Однако антипротеинурический эффект отсутствует приблизительно у 1/3 пациентов, в остальных случаях бывает нестойким. Данные об эффективности терапии блокаторами глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа у пациентов с синдромом Альпорта противоречивы. В настоящей работе описаны клинические наблюдения за тремя молодыми пациентами с X-сцепленным синдромом Альпорта, имевшими протеинурию нефротического уровня на фоне терапии ингибиторами ангиотензиновой системы. Дополнительное назначение ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа привело к снижению уровня протеинурии в двух случаях (транзиторно у одного пациента), у всех пациентов сохранялась стабильная рСКФ на протяжении 12 мес. Таким образом, клинические наблюдения подтверждают литературные данные, что ответ на ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа индивидуальный, более детальный анализ на большей когорте пациентов необходим для определения дополнительного нефропротективного значения препаратов и факторов, определяющих ответ на терапию у пациентов с синдромом Альпорта.

Ключевые слова: синдром Альпорта, протеинурия, клубочковая фильтрация, прогрессирование, хроническая болезнь почек, блокаторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Aksenova M.

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

Searching for New Nephroprotective Therapy Methods in Alport Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: the author has signed informed consents from patients for anonymous publication of their data in a medical journal.

Acknowledgments: the author expresses her gratitude to the patients and their parents for the information provided.

For citation: Aksenova M. Searching for New Nephroprotective Therapy Methods in Alport Syndrome. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):283–288. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.2.011>

Submitted: 18.03.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: maksyonova@pedklin.ru

Abstract

Males with X-linked and patients with autosomal recessive Alport syndrome have progressive kidney disease with risk of end stage kidney disease in young age. The treatment with renin-angiotensin-system blockers of (RASb) can significantly improve renal survival in these patients. But RASb therapy has some limitations: no antiproteinuric effect in about 1/3 of patients and unstable one in others. It was showed that sodium-cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) reduced proteinuria and inhibited kidney disease progression in many glomerular diseases. But SGLT2i efficiency in AS is controversial. We present the clinical cases of young males with X-linked Alport syndrome demonstrating nephrotic range proteinuria against the background of RASb therapy. Proteinuria decreased in two patients (transiently in 1 patient); all patients maintained a stable eGFR for 12 months. Thus, our clinical observations support literature evidence that the response to SGLT2i is individual. A more detailed analysis involving a larger patients' cohort is required to determine additional nephroprotective significance of drugs and factors determining therapy response in patients with Alport syndrome.

Keywords: Alport syndrome, proteinuria, glomerular filtration rate, chronic kidney disease progression, sodium-cotransporter-2 inhibitors, renin-angiotensin-system blockers

Синдром Альпорта (CA) – наследственное заболевание, связанное с мутациями в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5, кодирующих синтез $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ цепей коллагена IV типа. Распространенность CA в Европе составляет около 1 : 5000 человек [1]. Гетеротримеры $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ цепей коллагена IV типа образуют основу базальной мембраны гломерул, глаз и улитки внутреннего уха, что в случае нарушения синтеза одной из цепей приводит к развитию гломерулопатии в вариabельном сочетании с сенсоневральной тугоухостью и заболеванием глаз. CA характеризуется возраст-зависимым появлением и нарастанием выраженности клинических симптомов. Прогноз у пациентов определяется прежде всего риском развития хронической болезни почек (ХБП) 5-й ст., который зависит от варианта наследования заболевания и пола

пациента в случае X-сцепленного СА (ХСА). Установлено, что 50%-я почечная выживаемость у мужчин с ХСА составляет 20–45 лет в зависимости от характера мутации в гене COL4A5 и сопоставима с почечной выживаемостью при аутосомно-рецессивном варианте СА независимо от пола пациента [2–5]. Женщины с ХСА и пациенты с аутосомно-доминантным вариантом СА имеют 20%-й и 3%-й риск развития ХБП 5-й ст. после 60 лет соответственно [3–5].

В основе прогрессирования заболевания почек при СА лежит биомеханическое повреждение эндотелия и подоцитов относительно избыточным внутриклубочковым давлением на фоне врожденного дефекта гломерулярных базальных мембран с формированием подоцитопатии, подоцитопении, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и прогрессирующего нефросклероза [6–8]. Отражением прогрессирующих ультраструктурных изменений почек при СА является последовательное появление у пациентов с гематурией альбуминурии, протеинурии вплоть до развития протеинурии нефротического уровня, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6–8].

Согласно данным когортных исследований, протеинурия является одним из основных независимых факторов прогрессирования ХБП у детей с гломерулярными и негломерулярными заболеваниями почек, и снижение уровня экскреции белка с мочой позволяет улучшить почечную выживаемость пациентов [9, 10]. Так, время достижения ХБП 5-й ст. составляет не менее 10 лет у детей с исходной СКФ 45–90 мл/мин/1,73 м² в сочетании протеинурией <0,5 мг/мг креатинина (приблизительно <250 мг/м²/сут) и менее 1 года у пациентов с исходной СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и протеинурией нефротического уровня (>2 мг/мг креатинина, >1000 мг/м²/сут) [9, 10]. С антипротеинурической/нефропротективной целью в педиатрической практике используются медикаментозные препараты, ингибирующие активность ренин-ангиотензиновой системы (иРАС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа (БРА). Терапия иАПФ и БРА является ключевым компонентом нефропротекции при моногенных гломерулопатиях и позволяет увеличить почечную выживаемость у пациентов с СА на 3–15 лет в зависимости от особенностей генетических вариантов и сроков назначения лечения [11, 12]. В то же время анализ эффективности терапии иРАС у пациентов с СА показывает, что антипротеинурический эффект удается достичь приблизительно в 60% случаев, у большинства пациентов снижение протеинурии носит транзиторный характер и имеет тенденцию к возврату к исходному уровню через 6–36 месяцев лечения [11, 13, 14]. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов к нефропротективной терапии.

В последние годы в клиническую практику были внедрены ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа, спектр применения которых постепенно расширился от диабетической нефропатии до ХБП разной этиологии [15–19]. К ограничениям результатов крупных рандомизированных исследований по эффективности препаратов данной группы в замедлении темпов прогрессирования ХБП относится преобладание пациентов с диабетической нефропатией и отсутствие анализа в подгруппах пациентов с моногенными заболеваниями почек [15–19]. Опубликованные данные показывают, что применение ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа при СА приводит к снижению протеинурии приблизительно в половине случаев при относительно стабильной СКФ при краткосрочном

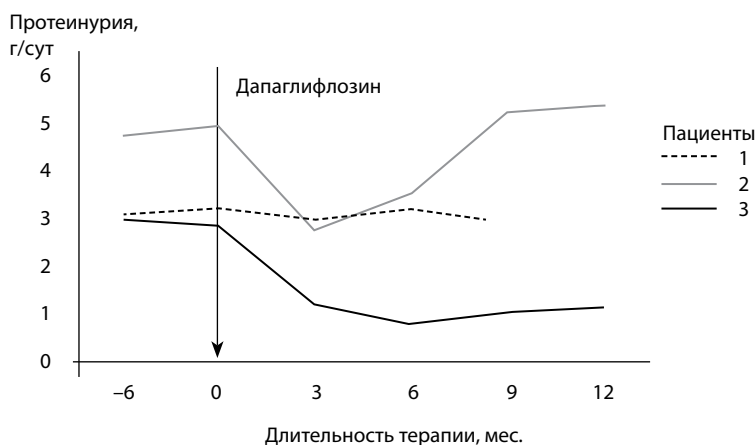
катамнезе (6–12 мес.) [20–24]. Немногочисленные данные демонстрируют безопасность и выборочную эффективность ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа у детей, включая наследственные гломерулопатии [23, 24].

В настоящей работе анализируется опыт применения дапаглифлозина у молодых взрослых пациентов с ХСА (см. рисунок).

Пациент 1 (М., 32 года) с диагнозом: Х-сцепленный синдром Альпорта (генетический вариант NM_033380.3(COL4A5): c.1588-2A>G). Фокально-сегментарный гломерулосклероз. ХБП С1А3. Установлен в возрасте 29 лет в связи с выявлением протеинурии нефротического уровня (3–3,5 г/л), микрогематурии при сохранной фильтрационной функции почек (рСКФ (CKD-EPI) = 93 мл/мин/1,73 м²). С нефропротективной целью был назначен лозартан 50 мг/сут, учитывая отсутствие динамики протеинурии в течение 6 мес. в терапию был добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. На протяжении 9 мес. комбинированной терапии экскреция белка с мочой (2,9–3,1 г/л) и фильтрационная функция почек (рСКФ=94 мл/мин/1,73 м²) оставались в пределах исходных значений.

Пациент 2 (М., 20 лет) с диагнозом: Х-сцепленный синдром Альпорта с сенсорной тугоухостью 3-й степени (генетический вариант NM_033380.3(COL4A5): c.3246G>C). ХБП С2А3. У пациента выявлена протеинурия нефротического уровня (2,6 г/м²/сут) с 15-летнего возраста, нарастающая в динамике, несмотря на терапию рамиприлом 12,5 мг/сут. В 19 лет в лечение был добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут, что привело к снижению уровня экскреции белка с мочой в первые 6 мес. комбинированной терапии и восстановлению исходного уровня протеинурии в динамике; фильтрационная функция почек оставалась стабильной на протяжении одного года наблюдения (рСКФ (CKD-EPI) – 74 мл/мин/1,73 м² и 71 мл/мин/1,73 м² до и через один год терапии дапаглифлозином).

Пациент 3 (М., 22 года) с диагнозом: Х-сцепленный синдром Альпорта с сенсорной тугоухостью 2-й степени (генетический вариант NM_033380.3(COL4A5): c.2245-1G>A). ХБП С1А3. На момент назначения дапаглифлозина 10 мг/сут у пациента



Динамика протеинурии у пациентов на фоне приема дапаглифлозина
Proteinuria trends in patients treated with dapagliflozin

сохранялась протеинурия 2,8 г/сут, несмотря на терапию эналаприлом 25 мг/сут. Снижение протеинурии на фоне комбинированного лечения до 0,8–1,2 г/сут сохранялось на протяжении 12 мес., рСКФ (СКД-EPI) была стабильной на протяжении периода наблюдения (исходно 101 мл/мин/1,73 м², в динамике 99 мл/мин/1,73 м²).

Антипротеинурический эффект дапаглифлозина отмечался у 2 пациентов с ХСА, в том числе транзиторный в одном случае, что соотносится с данными литературы. Так, по результатам мультицентрового международного наблюдательного исследования DOUBLE PRO-ТЕСТ Alport (NCT02378805), включившего 112 пациентов, из них 10 детей (возраст 36±15 лет, СКФ 68±38 мл/мин/1,73 м², альбуминурия 1689±1455 мг/г креатинина), получавших терапию ингибиторами глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа средней длительностью 9 мес., показало статистически значимое снижение уровня альбуминурии через 3, 8 и 15 мес. терапии [23]. У 7 пациентов, наблюдавшихся 24 мес., исходный уровень экскреции альбумина с мочой был сопоставим с таковым при последнем обследовании (2127±1666 и 1903±1371 мг/г креатинина; $p=0,524$). Было показано, что тенденцию к более значимому снижению альбуминурии имели пациенты с аутосомно-доминантным типом наследования, по сравнению с ХСА, и пациенты, получавшие БРА, по сравнению с базовой терапией иАПФ. Анализ влияния терапии на течение заболевания у пациентов с ХСА ($n=39$) показал, что у пациентов с не миссенс-вариантами в гене COL4A5, по сравнению с миссенс-вариантами, сохранялись более высокие темпы прогрессирования гломерулопатии в виде снижения СКФ (13 ± 9 мл/мин/1,73 м² и 4 ± 9 мл/мин/1,73 м² соответственно; $p=0,023$) и нарастания альбуминурии – от 750 (IQR 763) до 1086 (IQR 450) мг/г креатинина и от 1865 (IQR 2442) до 775 (IQR 1615) мг/г креатинина соответственно. Хотя из опубликованных данных непонятно, в каком проценте случаев назначение ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа приводило к снижению экскреции альбумина/белка с мочой, можно сделать вывод, что не все пациенты с СА одинаково отвечают на терапию, и, вероятно, эффективность лечения зависит от генотипа пациентов.

Таким образом, собственные данные подтверждают данные литературы об эффективности ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа у части пациентов с СА. Более детальный анализ на большей когорте необходим для определения дополнительного нефропротективного значения препаратов, а также факторов, его определяющих.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, et al. Genomics England Research Consortium. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2273–2290. doi: 10.1681/ASN.2020071065
2. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):649–657. doi: 10.1681/ASN.V114649
3. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1218–27. doi: 10.1093/ndt/17.7.1218
4. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):876–83. doi: 10.1681/ASN.2009070784
5. Savige J, Storey H, Il Cheong H et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2016;14(11):e0161802. doi: 10.1371/journal.pone.0161802
6. Wickman L, Hodgins JB, Wang SQ, et al. Podocyte Depletion in Thin GBM and Alport Syndrome. *PLoS One*. 2016 May 18;11(5):e0155255. doi: 10.1371/journal.pone.0155255

7. Tsuji K, Suleiman H, Miner JH, et al. Ultrastructural Characterization of the Glomerulopathy in Alport Mice by Helium Ion Scanning Microscopy (HIM). *Sci Rep*. 2017;7:11696. doi: 10.1038/s41598-017-12064-5
8. Gross O, Beirowski B, Koepke ML, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int*. 2003;63(2):438–46. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x
9. Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. *Kidney Int Rep*. 2019;26:4(10):1472–1477. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.004
10. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):878–88. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008
11. Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int*. 2012;81(5):494–501. doi: 10.1038/ki.2011.407
12. Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int*. 2020;98(6):1605–1614. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.038
13. ESCAPE Trial Group; Wühl E, Trivelli A, Picca S et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1639–50. doi: 10.1056/NEJMoa0902066
14. Mastrangelo A, Brambilla M, Romano G, et al. Single, Double and Triple Blockade of RAAS in Alport Syndrome: Different Tools to Freeze the Evolution of the Disease. *J Clin Med*. 2021;26;10(21):4946. doi: 10.3390/jcm10214946
15. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233
16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
17. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582–593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
18. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215–224. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033
19. Granata A, Pesce F, Iacoviello M, et al. SGLT2 Inhibitors: A Broad Impact Therapeutic Option for the Nephrologist. *Front Nephrol*. 2022;29(2):867075. doi: 10.3389/fneph.2022.867075
20. Song ZR, Li Y, Zhou XJ, et al. Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(9):2116–2117. doi: 10.1016/j.ekir.2022.06.017
21. Gomes AM, Malheiro J, Lemos C, et al. Effect of dapagliflozin in proteinuria reduction and glomerular filtration rate in a group of Alport syndrome patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2024;39(Suppl.1), gfae069–0451–1609. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.451>
22. Carrillo JG, Gatiús S, Rodenas AC, et al. Dapagliflozin treatment in autosomal dominant Alport syndrome (ADAS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023;38(Suppl.1), gfad063c_6359. https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_6359
23. Boeckhaus J, Gale DP, Simon J, et al. SGLT2-Inhibition in Patients with Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2024;9(12):3490–3500. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.014
24. Liu J, Cui J, Fang X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children with inherited proteinuric kidney disease: a pilot study. *Kidney Int Rep*. 2022;7:638–41.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.012>



Елисеева Н.Д., ✉, Панова И.В., Домбаян С.Х., Летифов Г.М., Кравченко Л.В.
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Эозинофильный гастрит у детей – труднодиагностируемое заболевание: обзор литературы и клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Елисеева Н.А., Панова И.В.; анализ и подготовка данных – Елисеева Н.А., Панова И.В., Домбаян С.Х.; научное редактирование – Панова И.В., Летифов Г.М., Кравченко Л.В. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Информированное согласие: авторы имеют подписанное информированное согласие законных представителей пациента, включенного в публикацию, на анонимное опубликование его данных в медицинском издании.

Для цитирования: Елисеева Н.Д., Панова И.В., Домбаян С.Х., Летифов Г.М., Кравченко Л.В. Эозинофильный гастрит у детей – труднодиагностируемое заболевание: обзор литературы и клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):289–298. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.012>

Подана: 28.03.2025

Принята: 06.06.2025

Контакты: ninel.85@list.ru

Резюме

Цель. Провести научный анализ состояния проблемы эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей с акцентом на эозинофильный гастрит с последующей демонстрацией клинического случая.

Материалы и методы. Для проведения анализа выполнен поиск научных работ в системах eLibrary.ru, PubMed, Wiley Online Library, RusMed, ScienceDirect, SpringerLink по ключевым словам: эозинофильный гастрит, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильная инфильтрация, подростки, дети. Из 512 зарубежных и отечественных публикаций, отобранных на эту тему, включены в анализ 26 работ. Для демонстрации клинического случая взята в работу история болезни пациента с установленным эозинофильным гастритом.

Результаты. Эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями называют группу хронических иммуноопосредованных состояний желудочно-кишечного тракта, характеризующихся гастроинтестинальными симптомами и патологической эозинофильной инфильтрацией при отсутствии вторичных причин эозинофилии. Эта группа включает в себя эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит и эозинофильный колит. Эозинофильный гастрит встречается редко, чаще у женщин по сравнению с мужчинами и у детей по сравнению со взрослыми. Патогенез эозинофильного гастрита до конца не изучен, установлено, что важную роль играют генетические факторы и Th2-опосредованные аллергические реакции. Клинические проявления и диагностические данные при эозинофильном гастрите малоспецифичны, что обязывает выполнять морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка для окончательной постановки диагноза. Терапия эозинофильного гастрита не имеет стандартизированного подхода. Полученные из истории болезни данные показали отягощенный аллергический анамнез

у ребенка, наличие неспецифичных жалоб и данных осмотра, отсутствие настораживающих в плане эозинофильного гастрита результатов инструментальных исследований. Окончательный диагноз был выставлен по результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Представленный клинический случай подтверждает малосимптомность и атипичность клинических проявлений воспалительного процесса в желудке при эозинофильном гастрите у детей. Диагноз был поставлен только на основании морфологического заключения. Проведенное лечение включало ингибиторы протонной помпы и гормоны на фоне диеты 6-FED.

Заключение. Отсутствие четких критериев диагностики и лечения пациентов с эозинофильным гастритом подтверждает необходимость дальнейшего изучения патогенеза данной патологии. Приведенный клинический случай показывает сложность ведения детей с данной патологией и особую ценность морфологического исследования в диагностике эозинофильного гастрита.

Ключевые слова: эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный гастрит, эозинофильная инфильтрация, дети, подростки

Eliseeva N. ✉, Panova I., Dombayan S., Letifov G., Kravchenko L.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Eosinophilic Gastritis in Children is a Difficult to Diagnose Disease: A Literature Review and a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, text writing – Eliseeva N., Panova I.; data analysis and processing – Eliseeva N., Panova I., Dombayan S.; scientific editing – Panova I., Letifov G., Kravchenko L. All authors made substantial contributions to exploratory and analytical activities and in the article drafting, they read and approved the final version before publication, and assume responsibility for the integrity of all parts of the article.

Informed consent: the authors have a signed informed consent from the legal representatives of the patient for anonymous publication of his data in a medical journal.

For citation: Eliseeva N., Panova I., Dombayan S., Letifov G., Kravchenko L. Eosinophilic Gastritis in Children is a Difficult to Diagnose Disease: A Literature Review and a Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):289–298. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.2.012>

Submitted: 28.03.2025

Accepted: 06.06.2025

Contacts: ninel.85@list.ru

Abstract

Purpose. To perform a scientific analysis of the issue of eosinophilic gastrointestinal diseases in children emphasizing eosinophilic gastritis with subsequent presentation of a clinical case report.

Materials and methods. To carry out the analysis, a search for scientific papers in the systems eLibrary.ru, PubMed, WileyOnlineLibrary, RusMed, ScienceDirect, and SpringerLink was performed by keywords: eosinophilic gastritis, eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic infiltration, adolescents, and children. Among 512 foreign and domestic publications selected on this topic, 26 papers are included in the analysis. To demonstrate

the clinical case, the case history of a patient with established eosinophilic gastritis was considered.

Results. Eosinophilic gastrointestinal diseases refer to the group of chronic immune-mediated diseases of the gastrointestinal tract characterized by gastrointestinal symptoms and pathological eosinophilic infiltration with no secondary causes of eosinophilia. This group includes eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis and eosinophilic colitis. Eosinophilic gastritis is rare, more common in women compared to men and in children compared to adults. The pathogenesis of eosinophilic gastritis has not been fully studied; it has been established that genetic factors and Th2-mediated allergic reactions play an important role. Clinical manifestations and diagnostic data in eosinophilic gastritis are not very specific, which requires morphological biopsy of the gastric mucosa for final diagnosis. There is no standardized approach to the therapy of eosinophilic gastritis. The data obtained from the medical records showed a burdened allergic history in the child, nonspecific complaints and examination data, and the absence of alarming results of instrumental examinations in terms of eosinophilic gastritis. The final diagnosis was established by the results of morphological testing of gastric mucosa biopsies. The presented clinical case confirms a low-symptomatic and atypical nature of clinical manifestations of the inflammatory process in the stomach in eosinophilic gastritis in children. The diagnosis was made only based on the morphological testing results. The treatment included proton pump inhibitors and hormones against the background of 6-FED diet.

Conclusion. The lack of clear criteria for diagnosis and treatment of patients with eosinophilic gastritis confirms the need for further study of the pathogenesis of this pathology. The above clinical case shows the complexity of managing children with this pathology and a particular value of morphological testing in the diagnosis of eosinophilic gastritis.

Keywords: eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic gastritis, eosinophilic infiltration, children, adolescents

■ ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГИЗ) – это группа хронических иммуноопосредованных состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующихся гастроинтестинальными симптомами и патологической эозинофильной инфильтрацией определенных участков ЖКТ при отсутствии вторичных причин эозинофилии [1]. ЭГИЗ включают в себя эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный энтерит (ЭоЭн) и эозинофильный колит (ЭоК) [2]. Международным консенсусом по стандартизированной номенклатуре эозинофильных заболеваний ЖКТ принята двухуровневая структура номенклатуры, где первый уровень предоставляет базовое описание соответствующего местоположения для клинической практики, а второй уровень предоставляет детальную номенклатуру для клинической специфики и исследовательских целей [1]. Кроме того, изменился термин «эозинофильный гастроэнтерит», который ранее описывал практически любое ЭГИЗ, не связанное с ЭоЭ [1]. Теперь правомочно при сочетанном поражении желудка и тонкой кишки использовать термины ЭоГ и ЭоЭн вместо термина «эозинофильный гастроэнтерит» [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести научный анализ состояния проблемы эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей с акцентом на эозинофильный гастрит с последующей демонстрацией клинического случая.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа выполнен поиск научных работ в системах eLibrary.ru, PubMed, Wiley Online Library, RusMed, ScienceDirect, SpringerLink по ключевым словам: эозинофильный гастрит, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильная инфильтрация, подростки, дети. Из 512 зарубежных и отечественных публикаций, отобранных на эту тему, включены в анализ 26 работ. Для демонстрации клинического случая взята в работу история болезни пациента с установленным эозинофильным гастритом.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В вопросе эпидемиологии ЭГИЗ без ЭоЭ конкретики на сегодняшний день нет, основная причина кроется в редкости данных заболеваний, что приводит к описанию единичных случаев или небольших исследований. Jensen E.T. и соавторы провели анализ заболеваемости у более 75 млн пациентов в возрасте 0–65 лет и выявили следующую распространенность ЭГИЗ без ЭоЭ: 6,3 на 100 000 человек для ЭоГ; 8,4 на 100 000 человек для ЭоГ в сочетании с ЭоЭн; 3,3 на 100 000 человек для ЭоК [4]. Опубликованы результаты еще одного крупного исследования, в котором был проведен анализ более 35 млн электронных медицинских карт (с 1999 по 2017 г.), выявивший 1820 пациентов с ЭоГ в сочетании с ЭоЭн и 770 пациентов с ЭоК. Было установлено, что распространенность ЭоГ в сочетании с ЭоЭн составила 5,1 на 100 000 человек, а распространенность ЭоК – 2,1 на 100 000 человек [5]. Первый систематический обзор и метаанализ, посвященный эпидемиологии ЭГИЗ без ЭоЭ у взрослых и детей, оказавшихся на амбулаторном приеме по поводу симптомов со стороны ЖКТ, показал, что общая распространенность ЭГИЗ без ЭоЭ выявлена примерно у 1,9% пациентов, направленных в больницы с симптомами со стороны ЖКТ [6]. Десятилетнее исследование (2005–2016 гг.) 373 пациентов с ЭГИЗ, не связанными с ЭоЭ (317 детей и 56 взрослых), показало рост этих заболеваний за указанный период [7]. Возрастные заболеваемости за последние годы подтвердили и коллеги из Санкт-Петербурга, которые представили результаты пятилетнего наблюдения за детьми с установленным диагнозом эозинофильного поражения ЖКТ. Было показано, что максимальное количество новых случаев пришлось на 2021 и 2022 годы, по сравнению с предыдущими годами (по 11 новых случаев в год) [8]. ЭоГ чаще диагностировался у детей по сравнению со взрослыми: 10,7 на 100 000 у лиц моложе 20 лет и 7,1 на 100 000 у лиц в возрасте от 20 до 64 лет, в детском возрасте ЭоГ диагностировался чаще у детей до 5 лет (17,6 на 100 000 мальчиков и 16,7 на 100 000 девочек). Некоторые исследования показывают, что ЭоГ у женщин встречается в 7,9 случая на 100 000, а у мужчин реже – 5,4 случая на 100 000 [4]. Несмотря на то что ЭГИЗ могут стартовать в любом возрасте, стоит обратить внимание на два пика начала ЭГИЗ: в возрасте 0–14 лет и в возрасте 50 лет [9]. Средний возраст на момент установления диагноза составил 7,3 (7,0 [0,5; 17]) года для детей и 36 (32 [18; 77]) лет для взрослых, что показано в исследовании Pesek R.D. с соавторами [10].

На сегодняшний день патогенез ЭГИЗ без ЭоЭ до конца не изучен. Большое влияние оказывают аллергические заболевания, а именно: установлено, что у 57% пациентов с ЭоГ в анамнезе есть минимум 1 atopическое заболевание [11]. Еще одно исследование показало, что у 7 из 14 пациентов с ЭоГ были положительные кожные аллергопробы на пищевые продукты или аэроаллергены [12]. Однако центральное место среди предрасполагающих факторов развития ЭоГ в сочетании с ЭоН занимают генетические факторы. Zadeh-Esmaeel М.М. и соавторы исследовали профили экспрессии генов у пациентов с ЭоГ и отметили, что наиболее важными являются 7 генов (TXN, PRDX2, NR3C1, GRB2, PIK3C3, AP2B1 и REPS1), которые в принципе можно принимать за потенциальные биомаркеры [13]. Анализ биоптатов желудка и крови 185 пациентов позволил получить диагностическую панель транскриптома ЭоГ, которая позволяет исследовать 18 генов желудка (EGDP₁₈ – ЭоГ-диагностическая панель) и дифференцировать пациентов с активным ЭоГ, а также классифицировать пациентов с промежуточным уровнем эозинофилов [14]. Помимо генетического фактора в развитии ЭГИЗ участвуют Th2-опосредованные аллергические реакции [15]. Попадая в желудочно-кишечный тракт, аллергены активируют Т- и В-клетки в крови и тканях, при действии Th2-опосредованных цитокинов высвобождаются эозинофилы, созревание которых в костном мозге стимулирует IL-3, IL-5 и GM-CSF. Эотаксин обеспечивает хемотаксис и миграцию эозинофилов в ткани. В то же время В-клетки продуцируют IgE, который вызывает дегрануляцию эозинофилов и тучных клеток [15]. Ключевым цитокином аллергических заболеваний является TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин), который имеет две изоформы – короткую и длинную. Длинная изоформа обладает провоспалительными функциями [15]. В своем исследовании Guo Н. и соавторы показали, что экспрессия длинной изоформы TSLP демонстрирует значимую положительную корреляцию с максимальным количеством эозинофилов в слизистой оболочке у пациентов с ЭоГ в сочетании с ЭоН [16].

В ретроспективном исследовании 373 пациентов (дети и взрослые) с ЭГИЗ без ЭоЭ отмечены наиболее распространенные симптомы: боли в животе у 51%, тошнота и/или рвота у 49%, диарея у 30% пациентов [7]. В других исследованиях процент распространенности данных симптомов еще выше: боль в животе у 46–100% пациентов, диарея – у 27–59%, тошнота и/или рвота – у 31–70% [2]. Кроме этого, у пациентов с ЭГИЗ без ЭоЭ могут встречаться потеря аппетита, снижение массы тела, рефлюкс/срыгивание и в редких случаях – развитие асцита. Лабораторные изменения проявляются эозинофилией в периферической крови (15–92%), повышенным уровнем IgE (62%), гипоальбуминемией (62%), анемией (15–54%) [2]. Отсутствие специфичных проявлений ЭГИЗ без ЭоЭ влияет на задержку диагностики и отдалает постановку диагноза. Было показано, что после появления симптомов проходит примерно два года до установления окончательного диагноза [17]. Клиническая картина ЭГИЗ зависит не столько от локализации поражения, сколько от уровня поражения стенки ЖКТ. Клинические симптомы по классификации Кляйна предопределяются локализацией и глубиной эозинофильной инфильтрации (слизистый, мышечный или серозный подтип) [18]. Слизистый подтип наиболее часто встречается и характеризуется болями в животе, рвотой, преждевременным насыщением, метеоризмом, диарей и желудочно-кишечными кровотечениями, а в тяжелых случаях может развиваться энтеропатия с потерей белка. Мышечный подтип проявляется симптомами непроходимости вследствие утолщения стенок и нарушения перистальтики кишечника, иногда

могут возникать перфорация, инвагинация кишечника, дивертикулез тонкой кишки и заворот кишок. Серозный подтип встречается редко и характеризуется эозинофильным абдоминальным асцитом на фоне симптомов поражения слизистых и мышечных тканей, также не исключается формирование перитонита и эозинофильный плевральный выпот [15]. У детей и подростков может быть задержка роста и полового созревания, а также аменорея [18].

Эндоскопическая картина при ЭГИЗ без ЭоЭ чаще имеет нормальный внешний вид слизистой оболочки желудка (66%), двенадцатиперстной кишки (83%), тощей кишки (67%) и подвздошной кишки (81%); реже могут встречаться изъязвления (6%), узловатость (3%), эритема (2%) и рыхлость слизистой оболочки (2%) [10]. В исследовании Raffaele A. и соавторов также показано, что нормальная эндоскопическая картина встречается в 74% случаев [19]. В свою очередь ЭоГ характеризуется фиброзом и пролиферацией фибробластов в базальной и поверхностной частях собственной пластинки слизистой оболочки, тромбозами, множественными кровоизлияниями и эрозиями на фоне эозинофильной инфильтрации [20]. В совместном руководстве ESPGHAN/NASPGHAN по детскому возрасту представлены пороговые значения плотности эозинофильных инфильтратов, что является гистологическим критерием при постановке диагноза ЭГИЗ [2]. Данные пороговые значения представлены в таблице. Для обозначения плотности эозинофилов традиционно используется количество эозинофилов в поле высокой мощности, которое равно 0,27 мм² (по данным CEGIR), обозначаемое как eos/hpf. Однако при постепенном переходе к цифровому анализу предметных стекол и автоматизированным системам использование eos/мм² станет более распространенной практикой. Учитывая данную тенденцию, в таблице представлены результаты в обеих формах [2].

Для обеспечения адекватной терапии в условиях отсутствия каких-либо стандартизированных рекомендаций по лечению ЭГИЗ без ЭоЭ следует обратить внимание на тяжесть процесса и наличие осложнений (анемия, энтеропатия с потерей белка, желудочно-кишечные кровотечения, кишечная непроходимость, потеря веса и замедление роста), стремиться начинать лечение с элиминационной диеты [21].

Плотность эозинофильных инфильтратов в желудочно-кишечном тракте Density of eosinophilic infiltrates in the gastrointestinal tract

Рекомендуемый порог максимального количества эозинофилов для диагностики эозинофильных расстройств желудочно-кишечного тракта, помимо эозинофильного эзофагита (ЭГИД без ЭоЭ)		
Отдел ЖКТ	Принятый консенсусом порог эозинофилов eos/0,27 mm ² hpf	Принятый консенсусом порог эозинофилов eos/mm ²
Желудок	≥30	≥110
Двенадцатиперстная кишка	≥50	≥185
Подвздошная кишка	≥60	≥220
Слепая кишка и восходящая ободочная кишка	≥100	≥370
Поперечная и нисходящая ободочная кишка	≥80	≥300
Сигмовидная кишка и прямая кишка	≥60	≥220

Примечания: eos – эозинофилы; hpf – поле высокой мощности.

Например, вариант 6-FED, при котором исключаются шесть наиболее распространенных пищевых аллергенов (молоко, соя, яйца, пшеница, арахис / лесные орехи и моллюски/рыба) [15]. Также достаточно эффективна элементная диета, состоящая только из аминокислот, среднецепочечных жирных кислот, витаминов и минералов [22]. После достижения ремиссии рекомендовано возвращать пациента к нормальному питанию путем постепенного введения продуктов от наименьшего риска к наибольшему [15]. Если диетологическая коррекция оказывается неэффективной либо заболевание протекает тяжело и с осложнениями, то необходимо прибегнуть ко второй линии терапии – кортикостероидам [3]. В такой ситуации рекомендовано назначение суспензии или кишечнорастворимых капсул будесонида [23]. В некоторых исследованиях показано клиническое улучшение после приема ингибиторов тучных клеток (кромогликат натрия и кетотифен) [17]. Однако при монотерапии этими препаратами клиническая или гистологическая ремиссия не достигается [24]. Есть примеры использования монтелукаста и антиинтерлейкинов-5, однако их эффективность при ЭГИЗ без ЭоЭ остается спорной, а в некоторых случаях после отмены приводит к рецидиву заболевания [15, 24]. Большое внимание в поисках адекватного лечения ЭГИЗ без ЭоЭ уделяется биологической терапии. Sayantani B. Sindher и соавторы привели результаты более 30 клинических испытаний применения биологических препаратов у пациентов с эозинофильным воспалительным процессом в желудочно-кишечном тракте, но окончательное мнение по использованию их в качестве поддерживающей терапии не достигнуто [25]. В отличие от известных методов ведения пациентов с ЭоЭ с учетом Российских клинических рекомендаций [26], до сих пор нет понимания относительно лечения детей с ЭоГ ни в плане последовательности, ни в плане длительности терапии.

Клинический случай

Мальчик Н., 11 лет, обратился в педиатрическое соматическое отделение ГБУ РО «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону с жалобами на боли в животе, тошноту, отсутствие прибавки массы тела в течение последнего года. Впервые жалобы на абдоминальные боли и тошноту появились два года назад, ребенок наблюдался амбулаторно, в качестве терапии получал спазмолитики, антацидные препараты, витаминные комплексы, сорбенты и синбиотики.

Анамнез: ребенок рожден от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания и анемией, вторых родов естественным путем на 39-й неделе в головном предлежании плода. Масса тела ребенка при рождении – 3300 г, длина тела – 51 см. Антропометрические показатели соответствовали сроку гестации. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Грудное вскармливание до 2 месяцев, далее искусственное вскармливание смесью из изолята сои, назначенной в связи с тем, что ребенок с первых месяцев жизни страдал атопическим дерматитом с угасанием симптомов заболевания к двум годам. В последующем проявлений атопического дерматита не было. Со слов матери, у ребенка также отмечалась аллергическая реакция на вакцинацию АКДС. Аллергологический анамнез отягощен со стороны матери, которая страдает сезонным поллинозом.

Физикальное обследование: при обследовании ребенка выявлены бледные кожные покровы без элементов сыпи, обложенный белым налетом язык, болезненность при пальпации живота в эпигастрии и пилорoduоденальной зоне. Печень пальпируется

у края реберной дуги, болезненности не выявлено. Желчепузырные симптомы Ортенра и Кера отрицательные. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Тоны сердца громкие, ритмичные, границы сердца в пределах возрастной нормы. Мочеиспускание безболезненное, стул, со слов ребенка, 1–2 раза в сутки, оформленный, кал коричневого цвета, без патологических примесей.

Данные дополнительного обследования: в клиническом анализе крови выявлена выраженная эозинофилия – 44%. Биохимические показатели крови: сывороточное железо – 8,60 мкмоль/л. Обследован на гельминтоз, патологии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости не выявило патологии со стороны печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки.

Учитывая данные анамнеза, выраженную эозинофилию, указывающие на возможность формирования аллергической патологии с развитием воспалительного процесса в гастродуоденальной области аллергического генеза, а также не исключающие вероятность реализации ЭГИБ, несмотря на достаточно умеренные клинические проявления заболевания, мальчику была назначена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с проведением биопсии слизистой оболочки желудка.

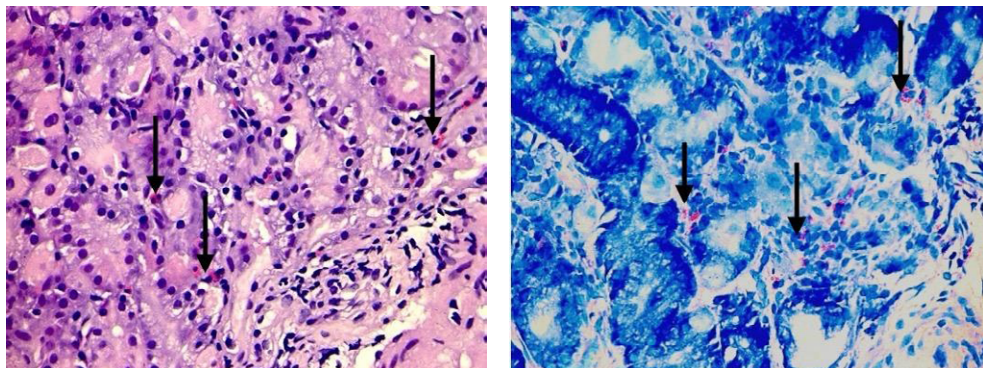
Проведенная ЭГДС выявила следующее: просвет пищевода не изменен. Содержимое – слюна. Эластичность стенки нормальная. Слизистая розовая. Кардиальная розетка эластичная, смыкается полностью. Желудок: просвет не изменен. В нем определяется умеренное количество светлой жидкости с примесью слизи. Слизистая свода и тела желудка диффузно гиперемирована. В своде желудка произведена биопсия (4 фрагмента по 0,2×0,2 см). Складки тела желудка эластичные. Перистальтика сохранена. Слизистая антрального отдела диффузно гиперемирована, произведена биопсия (4 фрагмента 0,2×0,2 см). Привратник округлой формы, сомкнут. Двенадцатиперстная кишка: просвет не деформирован, проходим, содержимое – дуоденальное. Слизистая луковицы диффузно гиперемирована. Слизистая постбульбарного отдела в норме. Фатеров сосок не визуализируется. Проведено исследование на инфекцию *H. pylori* с использованием быстрого уреазного теста. Результат отрицательный.

Заключение ЭГДС: гиперемированная гастродуоденопатия.

Проведено гистологическое исследование полученных биоптатов. Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала показал следующее:

- 1) антральный отдел желудка: в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка диффузная минимальная инфильтрация лимфоцитами, без межэпителиальных лимфоцитов, 0–1 базофила в 1 ПЗ ×400, >20 (22) эозинофилов/5 ПЗ ×400, в том числе в мышечной пластинке слизистой, пиковое количество 7±4,4/1 ПЗ ×400, гиперемия, атрофии нет;
- 2) свод и тело желудка: в слизистой оболочке тела и дна желудка диффузная слабовыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с единичными межэпителиальными лимфоцитами (1+) без лейкоцитов (без активности), остатки атрофированного лимфоидного фолликула, >30 (56) эозинофилов/5 ПЗ ×400, пиковое количество 15±11,2/1 ПЗ ×400, 0–2 базофила в 1 ПЗ ×400, атрофии нет.

Заключение: хронический слабо выраженный неактивный неатрофический *helicobacter pylori*-негативный гастрит тела и дна желудка с выраженной примесью эозинофилов в инфильтрате; >30 эозинофилов/5 ПЗ ×400. OLGA степень I, стадия 0 (antrum – score 0, corpus – score 0).



Пациент Е. Слизистая оболочка тела желудка с повышенным количеством эозинофилов (на фото – 16 в 1 поле зрения $\times 400$), наличием интраэпителиальных эозинофилов. Лимфоплазмочитарная инфильтрация при этом отсутствует. Гематоксилин и эозин (слева), окраска по Гимзе (справа), увеличение $\times 400$

Patient E. Mucous membrane of the stomach body with an increased amount of eosinophils (in the photo – 16 in 1 field of view $\times 400$); presence of intraepithelial eosinophils. There is no lymphoplasmocytic infiltration. Hematoxylin, eosin (left), Giemsa staining (right), magnification $\times 400$

Результаты морфологического исследования представлены на рисунке.

Учитывая симптомы заболевания, выявленную эозинофилию, данные морфологического исследования желудка, обнаружившие тканевую инфильтрацию слизистой оболочки антрального отдела желудка (более 20 эозинофилов в поле зрения, включая и мышечную пластинку), а также высокий уровень эозинофилов в слизистой оболочке свода и тела желудка (более 30 эозинофилов поле зрения), было высказано предположение об эозинофильном гастрите у ребенка. Нами был использован код K52.8 – Другие уточненные неинфекционные гастроэнтериты и колиты.

Пациенту была рекомендована коррекция питания, в частности 6-FED-вариант, который элиминирует 6 пищевых аллергенов (молоко, сою, яйца, пшеницу, арахис / лесные орехи и моллюски/рыбу), а также ингибиторы протонной помпы (омепразол 1 мг/кг массы на прием 2 раза в сутки в течение 12 недель). В процессе ведения пациента для обеспечения клинического результата был добавлен будесонид (вязкая суспензия по 1 мг 2 раза в день на 12 недель). На фоне проводимой терапии отмечено улучшение состояния ребенка: исчезли жалобы на боли в животе, тошноту, болезненность при пальпации живота не определялась.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных публикаций показал устойчивую тенденцию к росту заболеваемости ЭГИЗ, и в частности ЭоГ, как у взрослых, так и у детей. По-прежнему остаются дискуссионными критерии диагностики и лечения таких пациентов. Сложность ведения детей с ЭоГ обусловлена отсутствием специфических симптомов данного заболевания, что диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития этой патологии. Приведенный клинический случай показывает, что, к сожалению, на сегодняшний день отсутствуют специфические клинические и эндоскопические маркеры ЭоГ, что может привести к ошибочному диагнозу, если

не используется морфологическое исследование, которое рассматривается на современном этапе как ведущий метод диагностики не только эозинофильного гастрита, но и ЭГИЗ в целом. Диагностическому процессу данных заболеваний также помогает тщательный анализ аллергологического анамнеза и определенных лабораторных показателей, в частности эозинофилии в клиническом анализе крови. Только глубокое понимание патогенеза ЭОГ у детей позволит разработать эффективные рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Redd W.D., Dellon E.S. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond the Esophagus: An Evolving Field and Nomenclature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;18(9):522–28.
2. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M.K.H., Chehade M. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(1):122–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000003877
3. Berezhnaya I., Goncharova L., Maikova I. et al. Eosinophilic gastritis in a child. How to suspect? Diagnostic criteria. *J Doctor.ru.* 2022;21(7):45–51. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-45-51 (in Russian)
4. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865
5. Mansoor E., Saleh M.A., Cooper G.S. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.050
6. Licari A., Votto M., Scudeller L., De Silvestri A. et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1994–2003.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.060>
7. Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B., et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based on 10-year data across a multicenter consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):984–994. doi: 10.14309/ajg.0000000000000228
8. Moiseikova E., Kornienko E., Pavelets N., et al. Eosinophilic lesions of the gastrointestinal tract in children: structure, clinical and endoscopic manifestations. *Collection of materials of the XVI All-Russian scientific and practical conference "Vorontsov readings. St. Petersburg – 2023"*, 2023;47–50. (in Russian)
9. Yamamoto M., Nagashima S., Yamada Y., et al. Comparison of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders with Eosinophilic Esophagitis: A Nationwide Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3339–3349.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.026
10. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H., et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2020;65:2024–35. doi: 10.1007/s10620-019-05961-4
11. Mikulchik N., Savanovich I., Sikorsky A., et al. Allergic aspects of eosinophilic lesions of the gastrointestinal tract in children. *J Recipe.* 2023;26(1):55–70. doi: 10.34883/PI.2023.26.1.001 (in Russian)
12. Holguin L., Gallego-Yepes C., Toro Y., Diez-Zuluaga L.S., Mopan J., Chinchilla C. Epidemiological, clinical and diagnostic characterization of children with eosinophilic gastroenteropathy. A retrospective study of three high complexity health institutions. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(2):148–59. doi: 10.29262/ram.v65i2.354
13. Zadeh-Esmael M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., Vafae R. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12:239–245.
14. Shoda T., Wen T., Caldwell J.M., et al. Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: multi-site study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:255–69. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.007
15. Li K., Gechong R., Shuang L., Tianming X., Kai G., Ji L., Jingnan L. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Chinese Medical.* 2023;136(8):899–909. doi: 10.1097/CM9.00000000000002511
16. Guo H. et al. Abnormal thymic stromal lymphopoietin expression in the gastrointestinal mucosa of patients with eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr.* 2020;96:350–55. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.012
17. Votto M., et al. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital J Pediatr.* 2023;49:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01410-1>
18. Licari A., Votto M., D'Auria E., Castagnoli R., et al. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *J Current Pediatric Reviews.* 2020;16:106–14. doi: 10.2174/1573396315666191022154432
19. Raffaele A., Vatta F., Votto M., et al. Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *Pediatr Surg Int.* 2021;37:485–90. doi: 10.1007/s00383-020-04832-8
20. Vira I., Bobrova, et al. Eosinophilic gastritis in children: morphological and immunohistochemical diagnostic criteria. *J Wlad Lek.* 2021;74(7):1722–27. doi: 10.36740/WLek202107129
21. Votto M., Raffaele A., De Filippo M., et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders in children and adolescents: A single-center experience. *J Digestive and Liver Disease.* 2022;54:214–20. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.027
22. Zakharova I., Osmanov I., Pampura A., et al. Eosinophilic esophagitis: still a difficult and rarely diagnosed condition. A clinical case. *J Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;1:57–62. doi: 10.26442/26586630.2021.1.200838 (in Russian)
23. Kennedy K., Muir A.B., Grossman A., et al. Modified oral entericoated budesonide regimens to treat pediatric eosinophilic gastroenteritis, a single center experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):2059–61. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.053
24. Papadopoulou A., Koutri E. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *J Ann Nutr Metab.* 2018;73(4):18–28. doi: 10.1159/000493668
25. Sindher S.B., Barshow S., Tirumalasetty J., Arasi S., et al. The role of biologics in pediatric food allergy and eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:595–606. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.007
26. *Clinical recommendations "Eosinophilic esophagitis"*. Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. Available at: <https://lly.su/YJqZ> (date of accessed 07.10.2024). (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.013>



Адаскевич В.П.¹ ✉, Катина М.А.¹, Лесничая О.В.¹, Пушкарская И.А.², Городович А.Н.³

¹ Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии, Витебск, Беларусь

³ Полоцкая центральная городская больница, Полоцк, Беларусь

Эозинофильный целлюлит Уэллса у 8-летней девочки: клиническое наблюдение и обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Адашкевич В.П. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Катина М.А. – сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи; Лесничая О.В. – анализ и интерпретация патоморфологических данных; Пушкарская И.А. – сбор и анализ данных; Городович А.Н. – сбор и анализ данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование изображений и информации о ней в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Адашкевич В.П., Катина М.А., Лесничая О.В., Пушкарская И.А., Городович А.Н. Эозинофильный целлюлит Уэллса у 8-летней девочки: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):299–309. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.013>

Подана: 08.01.2025

Принята: 07.04.2025

Контакты: uladas@hotmail.com

Резюме

Эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса) представляет собой рецидивирующий гранулематозный дерматит с эозинофильным инфильтратом в дерме и/или эозинофилией периферической крови. По данным метаанализа, всего в мире зарегистрировано около 200 случаев, из них 30 описаны у детей. Эозинофильный целлюлит редко встречается в детском возрасте. Обычно заболевание клинически проявляется в виде эритематозных и отечных бляшек, узлов, папул, волдырей, везикул, реже – пустул и пузырей. Мы описываем случай пациентки детского возраста с распространенными полиморфными высыпаниями (инфильтрированные бляшки кольцевидной формы, папулы, папуло-пустулы, папуло-везикулы), связанными с различными провоцирующими факторами (инфекции, лекарства, укусы насекомых), который характеризуется непрерывным рецидивирующим течением. Заключение патогистологического исследования соответствовало эозинофильному целлюлиту. Дифференциальную диагностику синдрома Уэллса следует проводить с гранулематозными заболеваниями кожи и гиперэозинофильным синдромом. Редкость патологии, низкая осведомленность дерматологов и педиатров о данном состоянии, отсутствие патоморфологического исследования затрудняют верификацию диагноза.

Ключевые слова: эозинофильный целлюлит, синдром Уэллса, дети, клиническая картина, диагностика, патоморфология кожи

Adaskevich U.¹ ✉, Katsina M.¹, Lesnichaya O.¹, Pushkarskaya I.², Haradovich A.³

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Vitebsk, Belarus

³ Polotsk Central City Hospital, Polotsk, Belarus

Wells' Syndrome (Eosinophilic Cellulitis) in an 8-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Adaskevich U. – significant contribution to the study idea and design, critical revision of the article in terms of significant intellectual content; Katsina M. – data collection, analysis and interpretation, text writing; Lesnichaya O. – analysis and interpretation of pathomorphological data; Pushkarskaya I. – data collection and analysis; Haradovich A. – data collection and analysis. All the authors read and approved the final version for publication.

Informed consent: the authors obtained informed consent from the patient's legal representatives to publish her images and information, copies of which are kept in the editorial office, in a medical publication.

Funding: the study was conducted with no sponsorship.

For citation: Adaskevich U., Katsina M., Lesnichaya O., Pushkarskaya I., Haradovich A. Wells' Syndrome (Eosinophilic Cellulitis) in an 8-Year-Old Girl: A Case Report and Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):299–309. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.2.013>

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 07.04.2025

Contacts: uladas@hotmail.com

Abstract

Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) is a recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilic infiltrate in the dermis and/or peripheral blood eosinophilia. According to the meta-analysis, about 200 cases have been reported worldwide, of which 30 are described in children. Eosinophilic cellulitis is rare in childhood. Usually it is clinically manifested in the form of erythematous and edematous plaques, nodules, papules, wheals, vesicles, less often as pustules and blisters. We describe the case of a pediatric patient with widespread polymorphic rashes (infiltrated ring-shaped plaques, papules, papulopustules, papulovesicles) associated with various provocative factors (infections, medications, insect bites), which is characterized by a continuously recurring course. The findings of pathohistological examination were consistent with eosinophilic cellulitis. Differential diagnosis of Wells' syndrome should be performed with granulomatous skin diseases and hypereosinophilic syndrome. The rare incidence of the pathology, low awareness of dermatologists and pediatricians about this condition, and the lack of pathomorphological examination complicate the verification of the diagnosis.

Keywords: eosinophilic cellulitis, Wells' syndrome, children, clinical picture, diagnosis, skin pathomorphology

■ ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), впервые описанный в 1971 г., является относительно редким заболеванием, на сегодняшний день в литературе описано всего 200 случаев, из них 30 – у детей [1–3]. Были выявлены различные

провоцирующие факторы, включая инфекции, укусы насекомых, вакцины, лекарственные средства, гематологические нарушения, злокачественные новообразования [2]. Прогрессирование синдрома Уэллса следует четкой траектории с соответствующими патогистологическими данными на каждой стадии [3]. Начальная стадия характеризуется ощущением жжения и появлением зудящих бляшек, патогистологически коррелирующих с эозинофильной инфильтрацией. Примерно через 7 дней синдром переходит во вторую стадию, отмеченную болезненностью, отеком дермы и дополнительными поражениями с возможностью обнаружения «фигур пламени» при патогистологии. Разрешение поражений и появление гиперпигментации означают вступление заболевания в третью и последнюю стадию.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 8 лет, поступила в дерматовенерологическое отделение Витебского областного клинического центра дерматовенерологии и косметологии с жалобами на выраженный зуд, поражение кожи туловища, конечностей, волосистой части головы, лица, гениталий.

История (анамнез) заболевания: со слов матери, впервые высыпания появились в июле 2024 г. Заболевание связывает с укусами насекомых и купанием в водоеме. Дебют заболевания также совпал с экссудативным средним отитом у ребенка и сопровождался температурной реакцией (до 37,8 °C) с назначением антибиотика (цефуроксим по 125 мг 3 раза в сутки в течение 10 суток) амбулаторно и в условиях дневного стационара по месту жительства. В августе этого же года повторно обострился отит, повысилась температура и появились новые элементы сыпи. По поводу высыпаний на коже получала лечение (преднизолон по 30 мг внутримышечно дважды с недельным интервалом) в условиях дневного стационара с диагнозом «Многоформная экссудативная эритема? Кольцевидная гранулема?» без заметного эффекта. Семейный аллергоанамнез не отягощен. Последнее обострение заболевания отмечает в октябре 2024 г. после острой респираторной инфекции и отита, сопровождавшихся температурной реакцией не выше 37,6 °C, односторонним отеком тканей шеи и шейным и подчелюстным лимфаденитом (что подтверждено УЗИ-исследованием), в сочетании с торпидным течением кожных проявлений и отрицательной динамикой (появление новых элементов сыпи на фоне терапии системными антигистаминными средствами и топическими глюкокортикостероидными мазями и кремами).

Анамнез жизни: вес при рождении – 3550 г, рост – 51 см. Перенесенные заболевания: острый двусторонний отит, ангина, острые респираторные инфекции с клиническими проявлениями острого трахеита, острого ринофарингита, бронхита. Аллергологический анамнез, включая реакции на профилактические прививки, без особенностей. Отмечает реакцию на укусы насекомых по типу строфулюса.

Общий статус пациента: телосложение: ближе к гиперстеническому. ИМТ: 21,6, процентиль: 96,6, что соответствует ожирению. При пальпации незначительно увеличены подчелюстные лимфоузлы. Клинически значимых отклонений по системам органов не выявлено.

Лабораторные исследования: общий анализ крови – формула: эритроциты $3,96 \times 10^{12}/л$ (3–7); гемоглобин 117 г/л (115–145) г/л; лейкоциты $4,4 \times 10^9/л$ (4–9); СОЭ 20 мм/ч (1–15) мм/ч; цветовой показатель 0,88; эозинофилы 2% (0–5)%; нейтрофилы сегментоядерные 61% (47–72); лимфоциты 36% (19–37); моноциты 1% (2–10);

тромбоциты $220 \times 10^9/\text{л}$ ($180\text{--}320$) $\times 10^9/\text{л}$. Время свертывания 05.11.2024: начало свертываемости 02:00:00 (00:00:30–00:02:00); конец свертываемости 03:00:00 (03:00:00–05:00:00). Остальные общеклинические анализы без патологии.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на *Helicobacter pylori* отрицательный; ИФА на лямблии, описторхоз отрицательные. IgE общий <13 МЕ/мл – не повышен, IgA – 1,22 г/л; IgM – 1,46 г/л; IgG – 9,74 г/л – в пределах нормы. Гормоны щитовидной железы: Т4 свободный 14,70 ммоль/л; ТТГ 1,99 мЕд/л – в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени, пиелозктазия справа. УЗИ сердца: функционирующее овальное окно. Осмотр педиатра: физическое развитие высокое по росту и весу. Осмотр отоларинголога: гипертрофия аденоидов.

Дерматологический статус: клиническая картина на момент первичного осмотра характеризовалась множественными дискретными, не сливными высыпаниями на коже туловища, верхних и нижних конечностей без поражения кожи ладоней и стоп, а также единичными высыпаниями на лице в области носа (рис. 1, 2). Элементы представлены бляшками синюшно-красного цвета кольцевидной и неправильной формы с четкими контурами в виде пальпируемого шнуровидного валика с незначительно западающим, слабо инфильтрированным центром (рис. 3, 4). Размер бляшек варьировал от 1 до 4 см в диаметре. Субъективно беспокоил выраженный зуд. Отмечалось появление новых элементов. Учитывая клиническую картину, предварительно предположены следующие диагнозы: кольцевидная гранулема? саркоидоз? интерстициальный гранулематозный дерматит?

Патогистологическое исследование: для уточнения диагноза была взята биопсия из патологического элемента на коже левого бедра. Данные первичного патогистологического исследования от 03.09.2024 № 26877-79: в биоптате кожи имеется очаг без четких границ, в котором многослойный плоский эпителий утолщен, с неравномерным акантозом, без других изменений. Под многослойным плоским эпителием периваскулярно и диффузно имеется воспалительный инфильтрат с распространением на начальные отделы гиподермы, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и большого количества эозинофилов (с примесью нейтрофилов). Диффузное распространение характерно для эозинофилов. Коллагеновые волокна несколько дезорганизованы, в сосочковой дерме слабый отек (рис. 5, 6). Заключение: данных в пользу наличия кольцевидной гранулемы и саркоидоза не выявлено. Рекомендуются исключить эозинофильный целлюлит.

По результатам патогистологического исследования, а также данным анамнеза и клинической картине выставлен диагноз «Эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса)» согласно диагностическим критериям (табл. 1) [3].

После назначения топических глюкокортикостероидов и системных антигистаминных средств отмечено незначительное клиническое улучшение с формированием гиперпигментаций и уплощения отдельных бляшек. Однако после прекращения лечения стали появляться новые зудящие элементы как на месте старых элементов, так и на неизменной коже в виде бляшек меньшего размера (до 1 см в диаметре), папул, папуло-везикул, папуло-пустул (рис. 7). Появление пустул было расценено как манифестация стероидиндуцированного фолликулита. Для подтверждения диагноза в связи с изменением клинической картины была взята повторная биопсия свежих элементов. Данные повторного патогистологического исследования (рис. 8): биопсия кожи от 15.10.2024 № 30599-600: в биоптате кожи, в дерме имеется очаг утолщенных



Рис. 1. Бляшки синюшно-красного цвета кольцевидной и неправильной формы с четкими контурами в виде шнура с западающим инфильтрированным центром

Fig. 1. Bluish-red, ring-shaped plaques, irregular in shape, with clear contours in the form of a corded roller with a sinking infiltrated center



Рис. 2. Папулы и бляшки в поясничной и крестцовой области с участками вторичной гиперпигментации

Fig. 2. Papules and plaques in the lumbar and sacral regions with secondary hyperpigmentation



Рис. 3. Кольцевидная бляшка в области носа

Fig. 3. Ring-shaped plaque in the nose area



Рис. 4. Многочисленные бляшки коричнево-красного цвета на коже левого бедра

Fig. 4. Numerous brown-red plaques on the skin of the left thigh

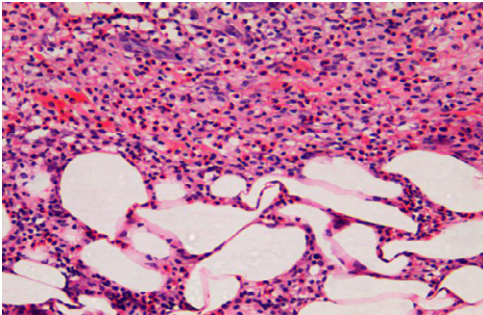


Рис. 5. Окраска – гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$. Покровный эпителий слегка гиперплазирован. В дерме лимфогистиоцитарный инфильтрат с большим количеством эозинофилов, расположенный периваскулярно и интерстициально диффузно и отделенный от эпителия тонкой полоской проксимальной дермы без воспаления
Fig. 5. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$. The integumentary epithelium is slightly hyperplastic. There is a lymphohistiocytic infiltrate in the dermis with a large number of eosinophils, located perivascularly and interstitially diffusely, and separated from the epithelium by a thin strip of proximal dermis without inflammation

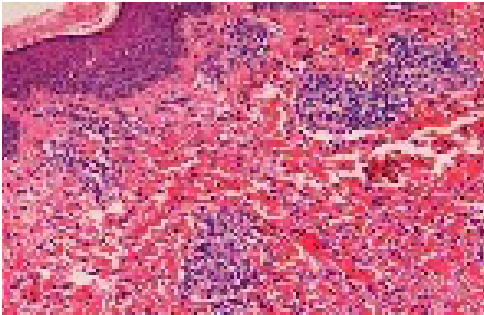


Рис. 6. Окраска – гематоксилин и эозин, увеличение $\times 200$. Распространение воспалительного инфильтрата с большим количеством эозинофилов на гиподерму (подкожно-жировую клетчатку)
Fig. 6. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$. The spread of an inflammatory infiltrate with a large number of eosinophils to the hypodermis (subcutaneous fat) is observed

коллагеновых волокон, отделенный от многослойного плоского эпителия тонким слоем нормальной дермы. В очаге поражения визуализируются фрагменты мышц, поднимающих волос, присутствуют периваскулярные и перисирингальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с наличием эозинофилов, также имеются эозинофилы, расположенные диффузно. Заключение: патоморфологическая картина может соответствовать клиническому диагнозу.

Таблица 1
Критерии диагностики эозинофильного целлюлита [8]
Table 1
Diagnostic criteria for eosinophilic cellulite [8]

Главные критерии	Малые критерии
1. Один из возможных вариантов клинической картины (бляшки, бляшки по типу кольцевидной гранулемы, уртикароподобные элементы, папуло-везикулезные элементы, пузыри, папуло-узловатые элементы, высыпания по типу фиксированной эритемы). 2. Отсутствие системных проявлений. 3. Рецидивирующее течение. 4. Выявление эозинофильных инфильтратов при патогистологическом исследовании	1. Эозинофилия периодическая в периферической крови и не более $1,5 \times 10^9/\text{л}$. 2. Признаки гранулематозного воспаления при патогистологическом исследовании. 3. «Фигуры пламени» при патогистологическом исследовании. 4. Триггерный фактор (лекарственные препараты, укусы насекомых, инфекции)

Примечание: для постановки диагноза «эозинофильный целлюлит» достаточно наличия минимум 2 главных и 1 дополнительного критерия.



Рис. 7. Папуло-пустулезные высыпания с сохранением участков вторичной гиперпигментации во время обострения заболевания
Fig. 7. Papulo-pustular rashes with retention of areas of secondary hyperpigmentation during exacerbation of the disease

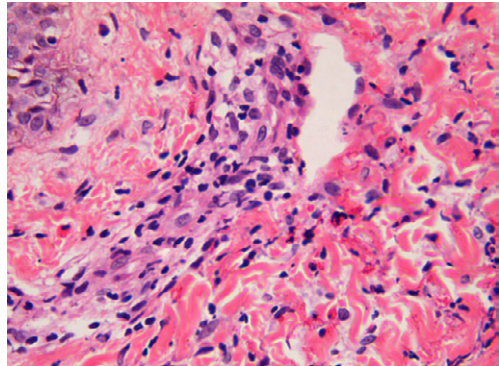


Рис. 8. Окраска – гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$. Повторная биопсия: в проксимальной дерме телеангиоэктазия и периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с дегрануляцией и распадом эозинофилов, которые располагаются периваскулярно и интерстициально
Fig. 8. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$. Repeated biopsy: telangiectasia and perivascular lymphohistiocytic infiltrate in the proximal dermis with degranulation and disintegration of eosinophils, which are located perivascularly and interstitially



Рис. 9. Регресс высыпаний в виде участков гиперпигментации после курса лечения системными кортикостероидами
Fig. 9. Regression of rashes in the form of areas of hyperpigmentation after a course of systemic corticosteroids

Таким образом, диагноз эозинофильного целлюлита был подтвержден повторно с учетом патогистологического исследования.

В представленном нами наблюдении у пациентки клинические признаки синдрома Уэллса характеризовались множественными уртикаподобными кольцевидными бляшками, папулами, папуло-везикулами, папуло-пустулами. После назначения перорального преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 недель с постепенным снижением дозы высыпания постепенно регрессировали с появлением вторичной гиперпигментации в течение месяца после начала лечения. Однако после перенесенной инфекции и полной отмены системных глюкокортикостероидов инфильтрированные бляшки и другие элементы вновь появились на разных участках кожи. Пациентке назначен метилпреднизолон по 16 мг внутрь ежедневно с постепенным снижением дозировки при достижении клинического результата. Через 2 недели после приема метилпреднизолона все высыпания регрессировали, а на их месте остались вторичные гиперпигментированные пятна (рис. 9).

Данный клинический случай демонстрирует хроническое рецидивирующее течение эозинофильного целлюлита и торпидность к лечению.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса) – редкое заболевание. По данным литературы, описано около 200 случаев [2–4]. Заболевание поражает пациентов любого возраста и чаще наблюдается у взрослых, но встречается также у детей [4–7]. В настоящее время этиология синдрома Уэллса полностью не выяснена [2, 5]. Было высказано предположение, что это заболевание вызвано неадекватной эозинофильной реакцией гиперчувствительности IV типа на различные экзогенные или эндогенные триггеры (гематологические нарушения, лекарственные препараты, вакцины, инфекции) [2, 3, 5]. Провоцирующие лекарственные препараты включают антибиотики (пенициллин и его производные, тетрациклины, клиндамицин), диазепам, нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, диклофенак), тиазидные диуретики, противоопухолевые средства, препараты против фактора некроза опухолей, биопрепараты, вакцины [2, 5, 8]. Пятьдесят процентов случаев являются идиопатическими, но в нашем случае провоцирующими факторами могут быть инфекции, лекарственные средства, укусы насекомых [2–4, 8–10]. С учетом патофизиологии эозинофильного целлюлита было описано, что Т-клетки активируют выработку интерлейкина-5 (IL5), способствуя выработке, адгезии и активации эозинофилов в тканях и индуцируя экспрессию альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25), что в присутствии интерлейкина-2 (IL2) вызывает дегрануляцию эозинофилов с последующим отеком и воспалением тканей [3, 8–10]. Этот механизм характерен и для других заболеваний, опосредованных эозинофилами, таких как гиперэозинофильный синдром, эозинофильный фасциит и синдром Чарджа – Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом). Это побудило некоторых авторов рассматривать синдром Уэллса как кожное проявление, предшествующее или сопутствующее этим заболеваниям, а не как самостоятельное заболевание [8].

Однако синдром Уэллса имеет свои клинические и гистологические особенности [2, 11]. Его клиническая картина сильно варьирует; наиболее частой является целлюлитоподобная форма. Поражения развиваются внезапно, локализуются в любом месте, преимущественно на конечностях и реже – на туловище и лице. В описываемом

нами случае кольцевидная бляшка локализовалась на лице в области носа. Поражения могут сопровождаться продромальными симптомами, такими как зуд и жжение в пораженных местах. Высыпания обычно появляются в виде единичных или множественных кольцеобразных, эритематозных, отечных бляшек с инфильтрированными границами, слегка зудящих, и без местного повышения температуры [2, 5, 8, 9]. Хотя это наиболее типичная форма манифестации, эозинофильный целлюлит может проявляться папулами, везикулами, волдырями или пустулами [3, 6, 8, 9, 11–13]. После острого на этой стадии поражения высыпания самопроизвольно проходят через 2–8 недель, сохраняя остаточную гиперпигментацию, морфеоподобную атрофию [2, 8, 9–11]. Однако у 50% пациентов наблюдается рецидив высыпаний. Средняя продолжительность заболевания составляет от 3 до 4 лет [2, 5, 11]. Разнообразие клинических проявлений синдрома Уэллса, вероятно, объясняется расположением эозинофильного инфильтрата, который может быть дермальным (поверхностным или глубоким), а также подкожным, что определяет картину панникулита [2]. Системные симптомы, такие как недомогание, лихорадка, артралгии или лимфаденопатия, встречаются редко и проявляются при более тяжелых и хронических формах заболевания [3, 10, 11]. Периферическая эозинофилия выявляется у 50% пациентов и связана с активностью заболевания, а также с повышением уровня IL5. Иногда у некоторых пациентов наблюдается незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов и IgE [2, 8, 9, 11, 13, 14].

Патогистологические результаты варьируют в зависимости от стадии заболевания при проведении биопсии [3]. В острой стадии в дерме преобладает отек, сопровождающийся эозинофильным инфильтратом, без наличия васкулита; в подострой стадии наблюдается дегрануляция гистиоцитов и эозинофилов вокруг коллагеновых пучков, образующих типичные фигуры пламени (аморфный материал, являющийся результатом дегрануляции эозинофилов на коллагене); в поздней стадии отмечается дегрануляция гистиоцитов и эозинофилов вокруг коллагеновых пучков [3]. В хронической стадии присутствуют гистиоциты и многоядерные клетки, образующиеся вокруг этих элементов гранулемы похожи на инородные тела, которые имеют тенденцию к исчезновению. Стоит отметить, что, хотя пламеподобные фигуры очень типичны для синдрома Уэллса, они не являются патогномоничными, поскольку могут наблюдаться при других кожных заболеваниях, таких как экзема, укусы насекомых, фолликулярный муциноз, буллезный пемфигоид, паразитарные и другие заболевания [2, 3, 8, 10, 13, 14].

Дифференциальная диагностика эозинофильного целлюлита различается в зависимости от формы его проявления (табл. 2). Прежде всего, следует отличать целлюлит инфекционного происхождения, особенно бактериального [3–5, 8, 14]. Такие признаки, как внешний вид поражения, наличие эозинофилии крови и/или эозинофильного инфильтрата патогистологически, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, могут служить основой для постановки диагноза синдрома Уэллса. Другие заболевания, которые следует принимать во внимание, включают контактный дерматит, крапивницу, кольцевидную гранулему, вирусную экзантему и укусы насекомых [2, 3, 11].

Было описано несколько методов лечения эозинофильного целлюлита с переменным успехом, которые следует подбирать в зависимости от степени и тяжести заболевания. Рекомендуется сначала устранить основную причину, если она выявлена.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика эозинофильного целлюлита [3, 4]

Table 2

Differential diagnosis of eosinophilic cellulitis [3, 4]

Заболевание	Основные признаки
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа – Стросса)	Мультисистемное заболевание иммунной системы, характеризующееся некротическим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов. На коже отмечаются полиморфные высыпания: пальпируемая пурпура, эритема, петехии, ретикулярное ливедо, волдыри, подкожные узелки, кожные некрозы. Заболевание ассоциируется с бронхиальной астмой, эозинофилией, инфильтративными изменениями в легких. Патогистология: «фигуры пламени», эозинофильная инфильтрация дермы, васкулит
Бактериальный целлюлит	Эритематозная бляшка, отечность, гиперемия. Увеличение лимфатических узлов, лимфангит. Общие симптомы: интоксикация, слабость, озноб, недомогание. Патогистология: неспецифический нейтрофильный и лимфоцитарный инфильтрат
Кольцевидная гранулема	Клиника: круглые, овальные, плотные папулы телесного цвета, которые сливаются в кольцевидную бляшку с приподнятыми краями. Патогистология: дегенерация коллагена, хроническое воспаление, фиброз
Гиперэозинофильный синдром	Клиника: уртикарные, папулезные, узловатые высыпания, ангионевротический отек, зуд, изъязвления кожи и слизистых оболочек. Поражения других органов: сердце, легкие, нервная система. Эозинофилия периферической крови
Многоформная экссудативная эритема	Клиническая картина: мишеневидные бляшки, эритематозные пятна, везикулы, пузыри. Заболевание часто ассоциируется с простым герпесом. Патогистология: лимфоцитарный инфильтрат вокруг сосудов с небольшой примесью эозинофилов или нейтрофилов

Предпочтительным методом лечения являются системные кортикостероиды: преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут с последующим снижением дозы [3, 13, 14]. В случае небольшого количества поражений рекомендуется применение местных кортикостероидов [2–4, 13]. У пациентов с рецидивами или неудовлетворительным ответом на системные кортикостероиды в качестве эффективного препарата описан дапсон [2, 3, 10, 13, 15]. В случае резистентности к системным кортикостероидам для лечения заболевания применяются иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, колхицин, бенрализумаб, такролимус, дупилумаб, омализумаб [2, 4, 5, 12]. Другие методы лечения, которые применялись для лечения этого заболевания, по данным литературы: циклоспорин, миноциклин, тетрациклин, гризеофульвин, азатиоприн, анакинра [2, 3, 10, 12, 13, 15]. Некоторые авторы полагают, что антигистаминные препараты также полезны для симптоматического лечения зуда [3, 16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эозинофильный целлюлит – редкое кожное заболевание у детей. Здесь мы представляем клинический случай синдрома Уэллса у 8-летней девочки с полиморфными кожными высыпаниями, которую лечили системными кортикостероидами с временным эффектом. Это заболевание представляет собой кожный воспалительный синдром, который протекает относительно доброкачественно, регрессирует с небольшой гиперпигментацией, однако у пациентов высока вероятность рецидива. Синдром Уэллса следует иметь в виду как часть дифференциальной диагностики любого атипичного проявления целлюлита, не реагирующего на антибиотики. Для

получения окончательного диагноза необходима корреляция клинических признаков и патогистологического исследования биопсии кожи. Наиболее успешным выбором лечения являются пероральные стероиды. Однако важным представляется устранение провоцирующих факторов и лечение основной причины, если она установлена.

Представленный клинический случай эозинофильного целлюлита у ребенка, возникший в результате нескольких провоцирующих факторов (инфекция (отит), лекарственное средство (антибиотик), укусы насекомых), отличается торпидным и рецидивирующим течением, полиморфной клинической картиной (многочисленные инфильтрированные бляшки фиолетового цвета, папулы, папуло-везикулы, папуло-пустулы), распространенными высыпаниями (туловище, грудь, живот, спина, верхние/нижние конечности, лицо) в сочетании с эозинофильным инфильтратом в дерме при патогистологическом исследовании. Редкость патологии, низкая осведомленность врачей-дерматологов и врачей-педиатров о данном состоянии, отсутствие патогистологического исследования затрудняют верификацию диагноза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol*. 1979;100:101–9.
2. Touni A, Yarrarapu SNS, Litaïem N. *Wells Syndrome*. 2023 Jul 24. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Sinno H, Lacroix JP, Lee J, et al. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): A case series and literature review. *Can J Plast Surg*. 2012;20:91–7.
4. Murashkin N.N., Ambarchian E.T., Epishev R.V., Materikin A.I., Opryatin L.A., Ivanov R.A., Kukoleva D.S. Wells Syndrome in Children: Case Study and Differential Diagnostics. *Current Pediatrics*. 2020;19(6):490–495. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2156. (in Russian)
5. Araújo MJ, Buján MM, Centeno MDV, Cervini AB. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in a female pediatric patient. *Arch Argent Pediatr*. 2024 Aug 1;122(4):e202310187.
6. Yu AM, Ito S, Leibson T, et al. Pediatric Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) after vaccination: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e262–e264. doi: 10.1111/pde.13532
7. Brun J, Chiaverini C, Bessis D, et al. Wells Syndrome in children and atopy: Retrospective study of 11 cases and review of the literature. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;320–31.
8. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7:113–20.
9. Bansal M, Rai T, Pandey SS. Wells syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(3):187–9.
10. Brasileiro LG, Abreu MAMde, Paschoal RS. Wells' syndrome: the importance of differential diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):370–2.
11. Gómez-Zubiaur A, Medina-Montalvo S, Piteiro-Bermejo AB, et al. Wells' syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Skin (Barc)*. 2018;33(1):5–13.
12. Blomberg M, Winther C, Høyrup S, Skov L. Treatment of Widespread Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome) with Benralizumab. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00332.
13. Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells Syndrome in adults and children: a report of 19 cases. *Arch Dermatol*. 2006;142:1157–61.
14. Comerais M, Poizeau F, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Wells' Syndrome Mimicking Facial Cellulitis: A Report of Two Cases. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(2):117–22.
15. González Martínez F, Santos Sebastián MM, Navarro Gómez ML, et al. Celulitis eosinofílica: síndrome de Wells. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(5):509–11.
16. Belfeki N, Gharbi E, Flateau C, Diamantis S. Erysipelas-like presentation of Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis). *Reumatismo*. 2020;71(4):226–9.



Хохлова А.П.¹, Саркисян Е.А.^{1,2}✉, Жиркова Ю.В.^{1,2}, Шабельникова Е.И.¹,
Шаталов В.Г.², Макарова Л.М.², Нассер М.М.А.М.², Белая А.Л.², Курина Т.С.¹,
Чугунова А.В.¹, Рыкова П.В.¹, Шумилов П.В.¹

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

² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва,
Россия

Клинический случай синдрома Таунса – Брокса в практике врача-неонатолога

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Шумилов П.В., Шабельникова Е.И.;
анализ данных и написание текста – Хохлова А.П., Курина Т.С., Чугунова А.В., Рыкова П.В.; научное редактирование –
Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Жиркова Ю.В., Шаталов В.Г., Нассер М.М.А.М., Макарова Л.М., Белая А.Л.

Информированное согласие: авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на
опубликование изображений и информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Для цитирования: Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Шабельникова Е.И., Шаталов В.Г., Макарова Л.М.,
Нассер М.М.А.М., Белая А.Л., Курина Т.С., Чугунова А.В., Рыкова П.В., Шумилов П.В. Клинический случай синдрома
Таунса – Брокса в практике врача-неонатолога. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):310–318. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.014>

Подана: 21.02.2025

Принята: 30.05.2025

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Цель. Представить описание клинического случая ребенка с синдромом Таунса – Брокса.

Основные положения. Синдром Таунса – Брокса, частота встречаемости которого на данный момент составляет 1:238 000, впервые был описан в 1972 г. Спустя более чем 20 лет было определено, что заболевание связано с аутосомно-доминантными мутациями в гене SALL1, который отвечает за эмбриональное развитие слухового анализатора, аноректальной области, верхней конечности и других органов и систем. Основными клиническими проявлениями синдрома являются анальная атрезия, аномалии кисти и уха. В приведенном клиническом случае у ребенка 8 месяцев помимо основных аномалий присутствует также врожденный порок сердца, гипоплазия обеих почек, крипторхизм, гипоспадия полового члена и гипотиреоз.

Заключение. Помимо классической триады клинические проявления часто включают и другие пороки развития, что требует мультидисциплинарного подхода. Отдельные компоненты синдрома являются жизнеугрожающими, в связи с чем требуют ранней диагностики и активной лечебной тактики.

Ключевые слова: синдром Таунса – Брокса, ген SALL1, атрезия ануса, полидактилия, дисплазия ушных раковин, врожденные пороки развития

Khokhlova A.¹, Sarkisyan H.^{1,2}✉, Zhirkova J.^{1,2}, Shabelnikova E.¹, Shatalov V.²,
Makarova L.², Nasser M.², Belaya A.², Kurina T.¹, Chugunova A.¹, Rykova P.¹, Shumilov P.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Townes – Brocks Syndrome in a Neonatologist's Practice: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept – Khokhlova A., Sarkisyan H., Zhirkova J., Shumilov P., Shabelnikova E.; data analysis and text writing – Khokhlova A., Kurina T., Chugunova A., Rykova P.; scientific editing – Sarkisyan H., Shumilov P., Zhirkova J., Shatalov V., Nasser M.M.A.M., Makarova L., Belaya A.

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

For citation: Khokhlova A., Sarkisyan H., Zhirkova J., Shabelnikova E., Shatalov V., Makarova L., Nasser M., Belaya A., Kurina T., Chugunova A., Rykova P., Shumilov P. Townes–Brocks Syndrome in a Neonatologist's Practice: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):310–318. <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.014>

Submitted: 21.02.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Purpose. To present a case report of a child with Townes – Brocks syndrome.

Main points. Townes – Brocks syndrome, which currently has an incidence of 1:238,000, was first described in 1972. More than 20 years later, it was determined that the disease is associated with autosomal dominant mutations in the SALL1 gene, which is responsible for the embryonic development of the auditory analyzer, anorectal region, upper limb and other organs and systems. The main clinical manifestations of the syndrome are anal atresia, hand and ear abnormalities. In the above clinical case, in addition to the main abnormalities an 8-month-old baby also presented congenital heart disease, hypoplasia of both kidneys, cryptorchidism, penile hypospadias, and hypothyroidism.

Conclusion. Beside to the classical triad, clinical manifestations often include other malformations, requiring a multidisciplinary approach. Individual components of the syndrome are life-threatening, and therefore necessitating early diagnosis and active therapeutic tactics.

Keywords: Townes – Brocks syndrome, SALL1 gene, anal atresia, polydactyly, dysplasia of the auricles, congenital malformations.

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Таунса – Брокса (СТБ, Townes – Brocks syndrome, МКБ-10 Q87.8, OMIM #107480) – крайне редкое наследственное заболевание, которое характеризуется триадой врожденных пороков развития: аномалии аноректальной области, больших пальцев кистей и наружного уха [1, 2]. Впервые данное заболевание описали американский генетик Филип Таунс (Philip Townes) и студент-медик Эрик Брокс (Eric Brocks) в 1972 г., представив клинический случай пациента с неперфорированным задним проходом, пороками развития кисти, стопы и уха [3, 4]. Частота встречаемости

синдрома составляет примерно 1:238 000 человек, а в мировой научной литературе описано около 200 случаев [5]. СТБ развивается вследствие гетерозиготных мутаций в гене SALL1, кодирующем Sal-like protein 1, причем около половины мутаций происходят de novo [5, 6]. Помимо основной триады, в клинической картине у пациентов с синдромом Таунса – Брокса встречаются и другие аномалии развития, такие как пороки развития почек, органов зрения, костей черепа, врожденные пороки сердца (ВПС), нарушение слуха и другие [7–10]. Тактика лечения пациентов с СТБ в каждом отдельном случае индивидуальна и определяется спектром выявленных пороков развития [1, 11].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Демонстрация особенностей клинической картины, диагностики и лечения синдрома Таунса – Брокса на примере клинического случая.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик В., 8 месяцев жизни, поступил в отделение многопрофильной детской больницы с целью планового оперативного вмешательства. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от 1-й беременности, 1-х своевременных оперативных родов у матери 28 лет на сроке гестации 39,5 недели. Во время беременности у женщины наблюдался выраженный токсикоз, подъем температуры тела до 37 °С, плацентарная недостаточность, маловодие. По данным ультразвуковых скринингов каких-либо нарушений со стороны плода выявлено не было. Родоразрешение путем кесарева сечения в связи со слабостью родовой деятельности. Родился живой доношенный мальчик с массой тела 3040 г, длиной 50 см, окружностью головы 31 см и оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Состояние при рождении средней тяжести, обусловлено умеренным синдромом угнетения центральной нервной системы (ЦНС), синдромом дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью I степени, оценка по шкале Downes 2 балла. При общем осмотре новорожденного обращали на себя внимание множественные врожденные пороки развития (МВПР): атрезия ануса, полидактилия обеих кистей (раздвоенный большой палец, рис. 1), микротия ушных раковин, преаурикулярный привесок (рис. 2), гипоспадия головки полового члена, левосторонний крипторхизм. Обращал на себя внимание также мекониевый характер околоплодных вод, что при атрезии ануса говорило о наличии свищевой формы.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), функционировали фетальные сердечные коммуникации, при ультразвуковом исследовании почек получены признаки двусторонней их гипоплазии: размер правой почки 32×13×15 мм, левой почки 30×12×15. Диурез за первые сутки жизни составил 0,7 мл/кг/ч.

Несмотря на отсутствие необходимости в респираторной поддержке и стабильность гемодинамики ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с целью дальнейшего наблюдения и обследования.

При поступлении в ОРИТН состояние тяжелое, обусловлено МВПР: атрезия ануса, свищевая форма, гипоплазия почек с развившейся на этом фоне азотемией (креатинин 173,4 мкмоль/л). Также присутствовали признаки инфекционного токсикоза и синдрома угнетения ЦНС. При комплексном обследовании были выявлены



Рис. 1. Полидактилия (раздвоенный большой палец) у ребенка В. с синдромом Таунса – Брокса
Fig. 1. Polydactyly (forked thumb) in the child V. with Townes – Brocks syndrome



Рис. 2. Микроотия, преаурикулярный отросток у ребенка В. с синдромом Таунса – Брокса
Fig. 2. Microtia, preauricular process in the child V. with Townes – Brocks syndrome

признаки умеренного повышения экзогенности вещества головного мозга, кистозного включения в проекции каудоталамической борозды справа, подтвердилось уменьшение линейных размеров обеих почек с диффузными изменениями в паренхиме. По данным ЭхоКГ, диагностированы 2 дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 2 и 3 мм. В биохимическом анализе крови помимо азотемии наблюдалась гипербилирубинемия (106,3 мкмоль/л) за счет непрямой фракции, что является проявлением физиологической желтухи новорожденных. Убедительных лабораторных данных за течение инфекционного процесса получено не было.

В связи с наличием атрезии ануса уже на 2-е сутки жизни была выполнена раздельная колостомия, в ходе операции установлен правосторонний пневмоторакс, выполнено дренирование правой плевральной полости.

В послеоперационном периоде отмечались частые срыгивания застойным содержимым, неусваивание энтерального питания, скудное количество стула по стуле и отсутствие газов, в связи с чем была диагностирована кишечная непроходимость и на 7-е сутки жизни выполнена релапаротомия, ревизия брюшной полости, адгезиолизис, реконструкция колостомы. Дальнейший послеоперационный период без особенностей, энтеральное питание было продолжено.

В динамике отмечалось нарастание азотемии до 214 мкмоль/л, в связи с чем ребенок был консультирован специалистами центра неонатальной нефрологии и перитонеального диализа. В дальнейшем креатинин со снижением, темп диуреза с нарастанием, от проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) принято решение отказаться.

По результатам аудиологического скрининга отоакустическая эмиссия с обеих сторон не регистрировалась, была рекомендована консультация сурдолога.

Ребенок был консультирован генетиком, по клиническим данным диагностирован синдром Таунса – Брокса, было рекомендовано полное секвенирование экзона с поиском мутаций в гене SALL1 с целью дальнейшего медико-генетического консультирования семьи.

С 19-х суток до 1 месяца 5 суток жизни находился на втором этапе выхаживания, после чего был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение.

По результатам полного аудиологического обследования, проведенного в сурдологическом центре, выявлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость, рекомендовано проведение кохлеарной имплантации.

В возрасте 4 месяцев жизни мальчик был планово госпитализирован в стационар для обследования по поводу гипоплазии почек. При поступлении уровень креатинина 90,6 мкмоль/л, мочевины 9,86 ммоль/л. Размеры почек: правая 37×18 мм, левая 38×19 мм, в динамике с незначительным увеличением. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс был исключен, скорость клубочковой фильтрации составила 30 мл/мин/1,73м², что не требовало проведения ЗПТ. Также при комплексном обследовании было выявлено повышение тиреотропного гормона до 100 МЕ/мл и снижение свободного тироксина до 0,33 нг/дл. Ребенок был консультирован эндокринологом, диагностирован гипотиреоз, по поводу чего назначен L-тироксин в дозировке 10 мкг/кг в сутки, врожденный гипотиреоз при этом исключен. Мальчик был выписан из стационара спустя 7 суток в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, нефролога и эндокринолога по месту жительства.

В возрасте 8 месяцев поступил в отделение для восстановления прямой кишки, пластики ануса. По результатам предоперационного обследования при введении рентгеноконтрастного вещества в колоостому был визуализирован свищевой ход между прямой кишкой и промежностью. В ходе операции свищевой ход выделен, взят на держалки. По свищевому ходу мобилизована прямая кишка на расстояние до 5 см, что достаточно для ее низведения на промежность без натяжения. С помощью электростимулятора определен центр наружного анального сфинктера, рассечена кожа. Кишка низведена на промежность внутри мышечного комплекса, восстановлена целостность мышечного комплекса неоректум. После отсечения края низведенной кишки последняя фиксирована узловыми швами к коже.

Послеоперационный период без особенностей. Ребенок выписан спустя 18 суток под амбулаторное наблюдение специалистов с рекомендацией проводить бужирование неоануса 2 раза в день. В дальнейшем планируется закрытие колостомы, формирование анастомоза с прямой кишкой.

В возрасте 9 месяцев состояние ребенка оценивается как стабильное, средней степени тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие соответствует фактическому возрасту, масса тела ребенка 9,0 кг. Питание по схемам соответствующего возраста. Отмечается незначительное отставание в нервно-психическом развитии: ребенок не ползает. Остальные маркеры соответствуют возрасту.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые о генетической составляющей синдрома Таунса – Брокса предположили F. Serville et al. в 1993 г., когда описали клинический случай СТБ у пациента с реципрокной транслокацией с 2 разрывами между 5-й и 16-й хромосомами [12]. Спустя всего 5 лет J. Kohlhase et al. определили, что развитие заболевания связано с мутациями в гене SALL1, расположенном на длинном плече 16-й хромосомы (16q12.1), тем самым подтвердив предыдущую теорию [13]. С тех пор ученые со всего мира смогли установить, что ген SALL1 ответственен за формирование слухового анализатора, уроректальной перегородки, мочевыделительной системы, пальцев верхней конечности, а также других органов и систем, что полностью объясняет особенности клинической картины у пациентов с СТБ [14]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако примерно в половине случаев развивается спорадически, в результате мутации *de novo* [1, 2]. В представленном клиническом случае ребенку на данный момент еще не было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций в гене SALL1 ввиду того, что данный вид диагностики не входит в систему обязательного медицинского страхования и не влияет на тактику лечения и прогноз.

Что же касается клинической картины СТБ, как уже было сказано ранее, заболевание классически определяется характерной триадой поражения, которую также называют большими критериями данного заболевания [1, 2]. Первым таким критерием является атрезия ануса, которая встречается примерно в 84% случаев синдрома [15]. В некоторых случаях атрезия сопровождается наличием ректо-уретрального или ректо-вагинального свища [2, 16]. В описанном клиническом случае у мальчика В. присутствовала свищевая форма атрезии ануса, что было диагностировано еще в родильном зале в связи с меконеальным характером околоплодных вод и подтвердилось в дальнейшем при проведении предоперационного обследования. Вторым большим критерием являются различные аномалии большого пальца кисти: полидактилия, раздвоенный или трехфаланговый большой палец и другие варианты [2, 16]. Частота встречаемости пороков развития большого пальца при синдроме Таунса – Брокса составляет 89% [15]. У ребенка из описанного клинического случая большие пальцы обеих кистей были раздвоены. Третий критерий – аномалии ушной раковины и слухового анализатора, которые могут быть представлены микротией, анотией, наличием преаурикулярных меток, агенезией улитки и выявляются у 87% пациентов. Также нередко у детей с СТБ диагностируется тугоухость, которая чаще классифицируется как нейросенсорная [7, 15–17]. В представленном клиническом случае у ребенка присутствовала микротия, преаурикулярный привесок, а также после полноценного обследования у сурдолога была диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Таким образом, у мальчика присутствовали все 3 больших критерия, что позволило выставить клинический диагноз – синдром Таунса – Брокса.

Помимо основной триады врожденных пороков развития существует большое количество дополнительных клинических проявлений, которые принято называть малыми критериями. К ним относятся различные аномалии мочевыводящей системы (42%), половых органов (36%), органов зрения (10%), сердечно-сосудистой (25%) и опорно-двигательной системы (52%) [15, 20].

Сравнительная характеристика клинических проявлений синдрома Таунса – Брокса у исследуемого ребенка и данных литературы [2, 7–10, 15–18]
Comparative characteristics of clinical manifestations of Townes – Brocks syndrome in the studied child and in literature data [2, 7–10, 15–18]

Вид аномалии	Литературные данные	Клинические проявления у мальчика В.
Большие критерии		
Аномалии аноректальной области	Атрезия ануса, свищи, анальный стеноз, дистопия ануса	Атрезия ануса, ректо-промежностный свищ
Аномалии конечностей	Преаксиальная полидактилия, раздвоенный или трехфаланговый большой палец, гипопластический большой палец, синдактилия пальцев ног, деформация или отсутствие костей запястья и предплюсны	Раздвоенный большой палец
Аномалии уха	Микротия, аотия, преаурикулярные привески, дисплазия ушных раковин, потеря слуха	Микротия, преаурикулярный привесок, нейросенсорная тугоухость
Малые критерии		
Аномалии мочевыделительной системы	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоплазия/дисплазия/агенезия почек, клапан задней уретры	Двусторонняя гипоплазия почек, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м ²
Аномалии половых органов	Крипторхизм, гипоспадия, аплазия влагалища, раздвоенная матка, раздвоенная мошонка	Односторонний крипторхизм, гипоспадия головки полового члена
Аномалии органов зрения	Атрофия зрительного нерва, врожденная катаракта, микрофтальмия, колобома радужной оболочки, эпibuльбарный дермоид, нарушения иннервации глаза	–
Аномалии сердечно-сосудистой системы	Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, атрезия клапана легочной артерии, общий артериальный ствол, тетрада Фалло, открытый артериальный проток	2 дефекта межжелудочковой перегородки 2 и 3 мм
Аномалии опорно-двигательной системы	Вальгусные и варусные деформации стоп, плоскостопие, краниосиностоз	–
Другие проявления	Отставание в психомоторном развитии, задержка роста, паралич черепно-мозговых нервов, гипотиреоз	Гипотиреоз, медикаментозно компенсированный, незначительная задержка нервно-психического развития

В таблице представлены клинические проявления синдрома Таунса – Брокса, описанные в мировой научной литературе, а также наблюдаемые у нашего пациента.

Таким образом, у ребенка присутствовали практически все клинические критерии синдрома Таунса – Брокса, кроме аномалий опорно-двигательной системы и органов зрения.

Диагностика синдрома Таунса – Брокса основывается на данных клинических проявлений, инструментальных методов исследования, а также генетического исследования с поиском мутаций в гене SALL1 и во всех случаях требует мультидисциплинарного подхода [1, 4, 19]. При отсутствии возможности проведения генетического исследования, по данным зарубежных авторов, достаточно наличия у пациента

2 больших клинических критериев [16]. В представленном случае диагноз мальчику В. был установлен на основании наличия 3 больших и 3 малых критериев синдрома Таунса – Брокса. В связи с отсутствием похожих аномалий у близких родственников пациента заболевание, вероятно, можно считать спорадическим, однако родителям мальчика было рекомендовано генетическое консультирование при дальнейшем планировании беременности.

В процессе диагностики СТБ важно исключить другие синдромы, проявляющиеся множественными врожденными пороками развития, такие как ассоциация VACTERL, синдром Гольденхара и синдром кошачьего глаза [19]. Отсутствие характерных клинических проявлений, а также наличие большого количества критериев СТБ у мальчика В. позволили исключить данные синдромы.

Лечение синдрома Таунса – Брокса, как правило, носит симптоматический характер и определяется исходя из присутствующих пороков развития у конкретного пациента [4, 19]. Атрезия ануса является жизнеугрожающим состоянием, в связи с чем восстановление транзита пищи по кишечнику должно проводиться уже в первые дни жизни ребенка. Врожденные пороки сердца и почек могут приводить к резкой декомпенсации состояния новорожденных детей, в связи с чем требуют активной терапевтической тактики [15, 19]. Другие пороки развития обычно не приводят к ургентным состояниям, в связи с чем могут быть компенсированы позже [15, 19, 20]. Мальчику В. первое оперативное вмешательство было проведено на 2-е сутки жизни, что было обусловлено необходимостью выведения колостомы в связи с отсутствием анального отверстия. На данный момент ребенку был сформирован неоанус, а в будущем планируется закрытие колостомы. Наличие гипоплазии почек стало причиной выраженной азотемии сразу после рождения, однако в связи со снижением показателей креатинина и мочевины, а также допустимой скоростью клубочковой фильтрации в динамике от проведения ЗПТ было принято решение отказать. В возрасте 4 месяцев у ребенка диагностирован гипотиреоз, который, по всей вероятности, является одним из редких клинических проявления СТБ и был купирован приемом L-тироксина. Другие пороки развития, аномалии, а также патологические состояния не представляли угрозы для жизни, в связи с чем коррекция их была отложена. Незначительное отставание в нервно-психическом развитии скорее связано с перенесенной гипоксией при рождении и проведенными операциями в неонатальном и раннем детском возрасте.

Прогноз у детей с синдромом Таунса – Брокса является вариабельным и определяется конкретными клиническими проявлениями, а также степенью их компенсации [20]. У мальчика В. в связи с высокой приверженностью родителей к необходимому лечению прогноз для жизни относительно благоприятный, однако качество жизни будет значительно снижено. В будущем ребенку может потребоваться трансплантация почки в связи с двусторонней гипоплазией, а также кохлеарная имплантация в связи с нейросенсорной тугоухостью.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Таунса – Брокса помимо основной триады, состоящей из атрезии ануса, аномалий кисти и ушной раковины, часто включает и другие пороки развития, такие как ДМЖП, гипоплазия почек, крипторхизм, гипоспадия головки полового члена. Диагностика часто требует генетического подтверждения, однако при характерной

клинической картине с наличием как больших, так и малых критериев синдром может быть установлен и на основании только клинических данных. Наличие дополнительных аномалий требует привлечения специалистов различных областей медицины.

Атрезия ануса и острое почечное повреждение в связи с аномалиями почек являются жизнеугрожающими состояниями, в связи с чем требуют как можно более быстрой коррекции и наблюдения. Другие пороки развития, такие как микротия, полидактилия, некритические пороки сердца и аномалии половых органов, не требуют срочного лечения и могут быть скорректированы в более позднем возрасте.

Обращаем также внимание клиницистов, что у детей с синдромом Таунса – Брокса нередко встречаются аномалии развития почек и сердца, что обуславливает необходимость комплексного обследования новорожденных детей с анальной атрезией, полидактилией и дисплазией органов слуха.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Graziano C, Olivucci G. SALL1-Related Townes-Brocks Syndrome. 2007 Jan 24 [updated 2024 Aug 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301618.
- Khokhlova A.M., Obukhova V.A., Dlin V.V. Kidney involvement in the Townes-Brocks syndrome. Literature review and clinical observation. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(1):102–110. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-102-110. (in Russian)
- Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr*. 1972 Aug;81(2):321–6. doi: 10.1016/s0022-3476(72)80302-0
- Wang Z, Sun Z, Diao Y, Wang Z, Yang X, Jiang B, et al. Identification of two novel SALL1 mutations in chinese families with townes-brocks syndrome and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Aug 29;18(1):250. doi: 10.1186/s13023-023-02874-4
- Stein Q, Vostrozitsky A, Magay Y, Jandeska S, Westemeyer M, Hendricks E, Pitman T, Hager MM, Anand A, Curry K, Bloom M, Al Haj Baddar N, Tabriziani H, Harrington M, Punj S. Townes-Brocks Syndrome Revealed by Kidney Gene Panel Testing. *Kidney Int Rep*. 2024 Mar 28;9(6):1810–1816. doi: 10.1016/j.kir.2024.03.030
- Lugli L, Rossi C, Ceccarelli PL, Calabrese O, Bedetti L, Miselli F, Bianchini MA, Iughetti L, Berardi A. Townes-Brocks syndrome with craniosynostosis in two siblings. *Eur J Med Genet*. 2022 Dec;65(12):104642. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104642
- Yan X, Wang J, Yang W, Li L, Shen T, Geng J, et al. Molecular diagnosis, clinical evaluation and phenotypic spectrum of Townes-Brocks syndrome: insights from a large Chinese hearing loss cohort. *J Med Genet*. 2024 Apr 19;61(5):459–468. doi: 10.1136/jmg-2023-109579
- Wu J, Zhang J, Xiao TL, He T. Townes-Brocks syndrome with adult renal impairment in a Chinese family: A case report. *World J Clin Cases*. 2023 Aug 16;11(23):5567–5572. doi: 10.12998/wjcc.v11.i23.5567
- Valikodath NG, Jain S, Miller M, Kaufman LM. Ocular features of Townes-Brocks syndrome. *J AAPOS*. 2020 Apr;24(2):115–118. doi: 10.1016/j.jaapos.2019.12.004
- Ilhan O, Gumus E, Hakan N, Istar H, Harmandar B, Olgun H, et al. A Genotyped Case of Townes-Brocks Syndrome with Absent Pulmonary Valve Syndrome from Turkey. *J Pediatr Genet*. 2021 Dec 10;13(2):139–143. doi: 10.1055/s-0041-1740371
- Kohlhase J. SALL4-Related Disorders. 2004 Aug 16 [updated 2022 Mar 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301547.
- Serville F, Lacombe D, Saura R, Billeaud C, Sergent MP. Townes-Brocks syndrome in an infant with translocation t (5;16). *Genet Couns*. 1993;4(2):109–12. PMID: 8357560.
- Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet*. 1998 Jan;18(1):81–3. doi: 10.1038/ng0198-81
- Sesorova I.S., Karaseva E.V. Association of abnormalities in the development of the outer ear with disorders of the excretory system. *Modern problems of science and education*. 2022;(4):147. doi: 10.17513/spno.31921. (in Russian)
- Thorat JV, Tambolkar S. Persistent Urogenital Sinus Leading to Hydrometrocolpos in a Female Child With Features of McKusick-Kaufman Syndrome. *Cureus*. 2024 Jun 8;16(6):e61957. doi: 10.7759/cureus.61957
- Liberalesso PBN, Cordeiro ML, Karuta SCV, Koladicz KRJ, Nitsche A, Zeigelboim BS, et al. Phenotypic and genotypic aspects of Townes-Brocks syndrome: case report of patient in southern Brazil with a new SALL1 hotspot region nonsense mutation. *BMC Med Genet*. 2017 Nov 6;18(1):125. doi: 10.1186/s12881-017-0483-7
- Yang G, Yin Y, Tan Z, Liu J, Deng X, Yang Y. Whole-exome sequencing identified a novel heterozygous mutation of SALL1 and a new homozygous mutation of PTPRQ in a Chinese family with Townes-Brocks syndrome and hearing loss. *BMC Med Genomics*. 2021 Jan 21;14(1):24. doi: 10.1186/s12920-021-00871-9
- Beaudoux O, Lebre AS, Doco Fenzy M, Spodenkiewicz M, Canivet E, Colosio C, et al. Adult diagnosis of Townes-Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature. *Am J Med Genet A*. 2021 Mar;185(3):937–944. doi: 10.1002/ajmg.a.62050
- Chi Y, Yao Y, Sun F, Zhang W, Zhang Z, Wang Y, et al. A novel SALL1 C757T mutation in a Chinese family causes a rare disease –Townes-Brocks syndrome. *Ital J Pediatr*. 2024 Jun 24;50(1):121. doi: 10.1186/s13052-024-01691-0
- Beaudoux O, Lebre AS, Doco Fenzy M, Spodenkiewicz M, Canivet E, Colosio C, et al. Adult diagnosis of Townes-Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature. *Am J Med Genet A*. 2021 Mar;185(3):937–944. doi: 10.1002/ajmg.a.62050

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.015>
УДК 616.453-008.61-07-053.2



Вязова Л.С.¹ ✉, Солнцева А.В.^{1,2}, Окулевич Н.М.³, Комса Д.С.⁴

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

³ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

⁴ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Диагностические характеристики болезни Кушинга у детей на примере клинического случая

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вязова Л.С. – вклад в замысел, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание текста; Солнцева А.В. – вклад в замысел, редактирование и одобрение финального варианта рукописи; Окулевич Н.М. – сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи; Комса Д.С. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Благодарности: авторы выражают благодарность родителям ребенка за сотрудничество и предоставление информации о нем, а также заведующему 3-м педиатрическим отделением для эндокринологических больных 2-й городской детской клинической больницы Кизевич Н.М.

Информированное согласие: законные представители пациента подписали информированное согласие на анонимное опубликование его данных и изображений в медицинском издании.

Для цитирования: Вязова Л.С., Солнцева А.В., Окулевич Н.М., Комса Д.С. Диагностические характеристики болезни Кушинга у детей на примере клинического случая. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(2):319–330. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.2.015>

Подана: 17.12.2024

Принята: 22.04.2025

Контакты: lsvr2009@gmail.com

Резюме

Болезнь Кушинга (БК) – это нейроэндокринная патология, обусловленная хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников. Болезнь Кушинга является орфанным мультисистемным заболеванием с частотой 0,89–1 случай на 1 млн детского населения в год. Клиническая картина болезни Кушинга у детей имеет выраженные возрастные отличия: основные признаки включают быструю прибавку массы тела, задержку роста и полового развития. Диагностика заболевания затруднена из-за низкой распространенности и постепенного развития симптомов, что увеличивает время до постановки диагноза. Рассмотрен клинический случай 15-летнего мальчика с прогрессирующим увеличением массы тела на 30 кг за 1,5 года, изменением внешнего вида, артериальной гипертензией. Диагностика подтверждена лабораторными тестами и магнитно-резонансной томографией гипофиза.

Ключевые слова: болезнь Кушинга, дети, диагностика, гиперкортицизм, клинические симптомы

Viazava L.¹ ✉, Solntsava A.^{1,2}, Akulevich N.³, Komsa D.⁴

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

³ Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

⁴ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk Belarus

Diagnostic Features of Pediatric Cushing's Disease as Illustrated by a Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Viazava L. – contribution to the concept, data collecting, analysis and interpretation, text writing; Solntsava A. – contributing to the concept, editing, and final approval for publication; Akulevich N. – data collecting, analysis and interpretation, text editing; Komsa D. – data collecting analysis and interpretation.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the child's parents for their cooperation and providing information about the child, and to the head of the 3rd pediatric department for endocrinological patients of the 2nd Minsk City Children's Clinical Hospital, N. Kizevich.

Informed consent: the patient's legal representatives signed informed consent for anonymous publication of his data and images in a medical journal.

For citation: Viazava L., Solntsava A., Akulevich N., Komsa D. Diagnostic Features of Pediatric Cushing's Disease as Illustrated by a Clinical Case. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(2):319–330. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.2.015>

Submitted: 17.12.2024

Accepted: 22.04.2025

Contacts: lsvr2009@gmail.com

Abstract

Cushing's disease is a neuroendocrine pathology due to the chronic hyperproduction of adrenocorticotrophic hormone by a pituitary tumor and glucocorticoid hormones by the adrenal cortex. Cushing's disease is an orphan multisystem disease with an incidence of 0.89–1 per 1 million children per year. The clinical presentation of Cushing's disease in children has obvious age-related differences: the main signs include rapid weight gain, growth retardation, and delayed puberty. Cushing's disease diagnosis is challenging and leading to delays due to its low incidence and the gradual onset of symptoms. The clinical case report describes a 15-year-old boy who experienced a progressive weight gain of 30 kg per 1.5 years, changes in appearance, and arterial hypertension. The diagnosis was confirmed by laboratory tests and magnetic resonance imaging of the pituitary gland.

Keywords: Cushing's disease, children, diagnostics, hypercortisolism, clinical signs

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кушинга (БК) – это нейроэндокринная патология, обусловленная хронической гиперпродукцией адренотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников. Аденома гипофиза, продуцирующая АКТГ, является причиной 75–80% случаев эндогенного синдрома Кушинга (СК) у детей [1] и чаще встречается у мальчиков (63% всех случаев) с дебютом старше 5 лет [2, 3]. Заболеваемость БК у детей низкая (0,89–1 на 1 млн детского населения в год) [4] и составляет около 5% от эндогенного гиперкортицизма (ГК)

у взрослых [5]. Клинические симптомы заболевания в детском возрасте отличаются по частоте встречаемости и степени выраженности. Это определяет особенности диагностики БК у детей и необходимость обязательного обследования при сочетании прогрессирующего увеличения массы тела и задержки роста.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ввиду редкой встречаемости БК в педиатрической практике приводим собственное наблюдение с целью выделения характерных особенностей клинической картины АКТГ-зависимого эндогенного ГК у ребенка и определения тактики обследования.

Пациент Д., 15 лет, направлен в педиатрическое отделение № 3 (эндокринологическое) 2-й ГДКБ г. Минска с жалобами ускоренную прибавку массы тела (около 30 кг/1,5 года), изменение внешнего вида, «лунообразное лицо», эпизоды повышения артериального давления (АД) до 140/80, эпизодически жидкий стул.

По данным литературы, наиболее распространенным «классическим» клиническим симптомом БК у детей является изменение внешнего вида и формы лица (в 63–100% случаев), которое определяется при изучении фотографий разных периодов жизни ребенка [1, 6, 7]. Перераспределение жировой ткани в височных ямках и щеках («лунообразное лицо») нередко вызывает беспокойство со стороны пациентов и родителей, но при манифестации заболевания может быть недостаточно выраженным и часто не расценивается врачом общей практики или педиатром как патологическое, приводя к увеличению продолжительности между появлением первых симптомов и постановкой диагноза от 2,5 (0,3–6,6) [1] до 3 (0,25–7) лет [8].

Анамнез жизни: мальчик от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных родов с массой 3560 г, ростом 54 см. Ранний постнатальный период протекал без особенностей. Ребенок перенес ветряную оспу, острую пневмонию, ковидную и ВЭБ-инфекцию, острые респираторные заболевания, в 9 лет проведено оперативное лечение по поводу варикоцеле слева, в 14 лет 10 месяцев – грыжесечение пупочной грыжи. Наблюдался по поводу хронического тонзиллита. При осмотре педиатра в 15 лет ребенку установлен диагноз артериальной гипертензии (предположительно эндокринного генеза), множественных пигментных невусов, тремора рук неуточненного генеза. Пациент не имел наследственной отягощенности по эндокринопатиям. Целевой межродительский рост составил $184,7 \pm 12,0$ см (+1,12 SDS).

Анамнез заболевания: у мальчика с 12,5-летнего возраста отмечены прогрессирующая прибавка массы тела со скоростью 1–2 кг в месяц (около 20 кг в год) при отсутствии изменений количества, качества и калорийности принимаемой пищи, дрожание кистей рук. В 14 лет 4 месяца ребенок был обследован амбулаторно по месту жительства и в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения». При обращении рост составил 176 см (+1,34 SDS), масса тела 65 кг (+0,97 SDS), индекс массы тела (ИМТ) $21,0 \text{ кг/м}^2$ (+0,64 SDS). Рост, масса тела, ИМТ пациента оценены с использованием критерия стандартного отклонения от среднего значения для возраста и пола (standard deviation score, SDS) согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9]. Определена IV стадия пубертата по Таннеру. Диагностирован избыток жировой массы (биоимпедансным методом), выявлены увеличение уровней гемоглобина и гематокрита, гиперинсулинемия (инсулин 27,8 мкМЕ/дл, референсные значения 2,7–10,4), повышенный индекс инсулинорезистентности НОМА (6,5 при референсных значениях до 2,7) и нормальные показатели глюкозы

крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) (5,2 ммоль/л и 5,6% соответственно). Уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄св.) имели низко нормальные значения. Эндокринологом были даны рекомендации по питанию и питьевому режиму, назначен осмотр через 6 месяцев.

В представленном случае обращает внимание несоответствие выраженной гиперинсулинемии и повышенного индекса инсулинорезистентности на фоне отсутствия избытка массы тела. При БК гиперкортицизм способствует гипергликемии и снижает толерантность к углеводам за счет увеличения продукции глюкозы печенью и снижения усвоения и использования глюкозы периферическими тканями [10]. Бета-клетки поджелудочной железы обладают глюкокортикоидными рецепторами, которые вызывают дисфункцию бета-клеток и снижают чувствительность к инсулину [11]. Избыток глюкокортикоидов приводит к состоянию резистентности к инсулину, которое в сочетании с нарушением секреции инсулина может приводить к манифестации сахарного диабета [12].

Хронический ГК вызывает уменьшение скорости роста на фоне продолжающейся патологической прибавки массы тела. Низкорослость диагностируется 42–56% случаев [2, 5], при этом скорость роста резко снижена [1, 6, 7, 13]. Костный возраст часто отстает от хронологического на момент постановки диагноза [14]. Характерный антропометрический феномен при БК у детей – это несоответствие между SDS роста и SDS ИМТ [6, 13], которое отсутствует у пациентов с алиментарным ожирением, при данной патологии SDS роста обычно выше среднего [15].

В течение последующего полугодия пациент Д. прибавил дополнительно 15 кг массы, появились жалобы на утомляемость, нарушение сна, повышение систолического АД до 150 мм рт. ст.

При амбулаторном обращении в возрасте 14 лет 9 месяцев рост ребенка 176 см (+0,98 SDS), масса тела 80 кг (+1,83 SDS), ИМТ 25,8 кг/м² (+1,8 SDS). Скорость роста составила 0 см за 6 месяцев. При клиническом осмотре и анализе фотографий ребенка за предшествующие 4 года жизни установлено перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, ее отложение на груди и животе, формирование жировых подушек в области VII шейного позвонка, «лунообразного лица», появление розовых стрий на внутренней поверхности бедер и ягодицах. АД 135/80 мм рт. ст. Стадия пубертата 4 по Таннеру (отсутствие прогрессии полового развития за 6 месяцев после предыдущего осмотра). Предварительный клинический диагноз: избыток массы тела (ИМТ 25,8 кг/м², прогрессия), осложненный. Инсулинорезистентность. Гиперкортицизм, предположительно центрального генеза. Конституциональная высокорослость. Артериальная гипертензия эндокринного генеза? Ребенок был обследован согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население) (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 90 от 23.08.2019).

Лабораторную диагностику БК можно разделить на 3 этапа. Первым этапом проводят подтверждение ГК следующими методами: исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой; определение концентрации свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00; исследование циркадности продукции кортизола (уровень кортизола в крови в 8:00 и 23:00). В норме утренний показатель кортизола более чем на 50% выше вечернего.

При проведении малой пробы с дексаметазоном (ночной дексаметазоновый тест) определяют уровень кортизола в сыворотке крови в 8:00 утра после приема 1 мг препарата в 23:00, в норме его показатель не превышает 50 нмоль/л (в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи происходит подавление секреции АКТГ и кортизола). В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола рекомендуется использовать как минимум два теста первого этапа [3, 16].

Гормональные исследования выполнены методами иммуноферментного анализа и радиоиммунного анализа (автоматическая система COBAS 6000 и STRATEG 300 соответственно). Уровни гормонов (натошак) пациента представлены в табл. 1. При лабораторном исследовании выявлены нормальные концентрации кортизола в утренние часы, однако отмечены нарушения циркадного ритма его секреции (двукратно) – повышение концентрации кортизола в пробах слюны, собранных в 23:00 с временным интервалом в 2 недели. Установлено увеличение уровня свободного кортизола в суточной моче при трехкратном сборе анализа в течение недели. Таким образом, по результатам трех тестов у пациента был подтвержден эндогенный ГК.

По данным литературы установлена положительная взаимосвязь между степенью выраженности вирилизации и повышенными значениями сывороточного

Таблица 1
Показатели гормонального статуса пациента Д. в возрасте 14 лет 9 месяцев
Table 1

Hormonal status sings of the patient D. in the age of 14 years and 9 months

Показатель	Результат		Референсные интервалы	
ТТГ, мМЕ/мл	0,80		0,35–4,94	
Св.Т4, пмоль/л	11,4		9,0–19,1	
Св. Т3, пмоль/л	4,69		3,93–7,70	
ИФР-1, нг/мл	466,1		120,0–501,0	
ДГЭА-С, мкг/дл	400,0 359,1		24,4–247,0	
Пролактин, мкЕ/л	9,5		3,4–19,4	
Тестостерон, нмоль/л	2,36		0,96–38,5	
Ренин, пг/мл	82,30		9,79–61,83	
17-ОПГ, нг/мл	1,36		0,42–2,26	
Метанефрин, пг/мл	82,7		0–100	
Норметанефрин, пг/мл	81,8		0–216	
Альдостерон сидя, пг/мл	311,76		13,37–233,55	
Инсулин, мкЕд/дл	40,0		2,6–24	
Время забора крови	Утро	Вечер	Утро	Вечер
АКТГ, пг/мл	89,3 62,4	40,1	7,2–63,3	7,2–63,3
Кортизол в крови, нмоль/л	469,2 474,8	588,7 540,3	171–536	64–327
Кортизол в слюне, нмоль/л (собран в 23:00), нг/мл	12,5 12,5		<1,2	
Свободный кортизол в суточной моче, мкг/24 ч (трехкратно)	356,0 280,5 350,7		1,5–63	

андростендиона, дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), тестостерона и сниженным уровнем секс-связывающего глобулина [17]. Гирсутизм, акне и стрии часто диагностируют, особенно у детей старшего возраста. В допубертатном периоде у детей избыток кортизола подавляет секрецию гонадотропинов и способствует задержке полового созревания. В нашем наблюдении определены повышенное содержание ДГЭА-С и низко нормальная концентрация тестостерона сыворотки (табл. 1).

Вторым этапом диагностики является определение причины ГК посредством определения концентраций кортизола и АКТГ в суточном ритме. Если уровень утреннего уровня АКТГ ниже 5 пг/мл на фоне высокого уровня кортизола, диагностируют АКТГ-независимый синдром Кушинга. При отсутствии подавления выработки АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (нормальные или повышенные показатели этого гормона) верифицируют АКТГ-зависимый ГК [3, 15]. В представленном клиническом случае у ребенка отмечено однократное повышение уровня утреннего АКТГ крови, что свидетельствовало о наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Методом радиоиммунного анализа у пациента Д. были диагностированы умеренная гиперальдостеронемия и нормальные концентрации 17-гидроксипрогестерона,

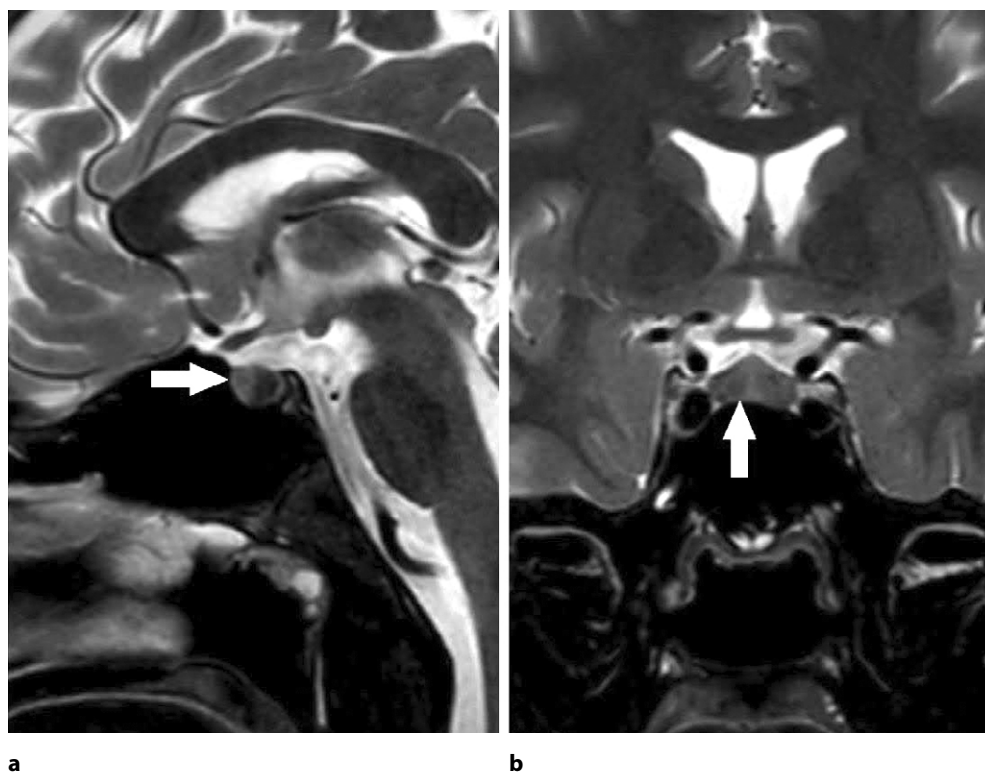


Рис. 1. МРТ гипоталамо-гипофизарной области без контрастного усиления в сагиттальной (а) и корональной (б) плоскостях пациента Д. (стрелками указаны области гипофиза неоднородной структуры)

Fig. 1. Pituitary non-contrast MRI sagittal (a) in and coronal (b) planes of the patient D (pituitary areas with non-homogenous structure indicated by arrows)

ренина, метанефрина, норметанефрина (табл. 1). Выявлена гиперинсулинемия натощак, повышение индекса инсулинорезистентности НОМА до 8,1 ($<3,2$) при нормогликемии натощак (4,82 ммоль/л) и нормальном уровне HbA1c (5,45%). В биохимическом анализе крови не отмечено электролитных нарушений (калий 4,98 ммоль/л, натрий 144 ммоль/л), установлена гипертриглицеридемия (1,42 ммоль/л).

МРТ головного мозга и гипофиза выполнена на аппарате Phillips Ingenia 1,5T (режим T1; аксиальная сагиттальная, корональная (фронтальная) проекции, толщина срезов 3 мм; режим DWI, аксиальная проекция, толщина срезов 5,5 мм). По результатам МРТ головного мозга без контрастного усиления гипофиз пациента Д. имел нормальные размеры (15×10×8 мм), неоднородность структуры (рис. 1). В правой лобной доле обнаружены участки кортикальной дисплазии.

В связи с подозрением на наличие гормонально активной микроаденомы гипофиза рекомендовано дообследование в педиатрическом отделении № 3 (эндокринологическом) 2-й ГКБ г. Минска. При поступлении в стационар в возрасте 15 лет состояние ребенка средней тяжести. Рост (176 см, SDS роста +0,88), отмечен избыток массы тела (79 кг, +1,71 SDS, ИМТ 25,5 кг/м², SDS ИМТ +1,7) с абдоминальным распределением подкожно-жировой клетчатки, «лунообразным лицом» (рис. 2а), наличием слабовыраженного черного акантоза в области подмышечных впадин, акне на лице, бледно-розовых стрий в области внутренних поверхностей бедер (рис. 2b–d) и на ягодицах.

АД 120/75 мм рт. ст. (70/75-я перцентиль для возраста пола и роста [AAP, 2017]), пульс 88 уд/мин. Установлено опережение костного возраста на 4 месяца по сравнению с хронологическим возрастом ребенка. Выявлено замедление темпов роста за последние 1,5 года с остановкой скорости роста в течение 9 месяцев (скорость роста 0 см за 9 мес., рис. 3а). При этом определен прирост ИМТ начиная с 12-летнего возраста с резким скачком этого показателя за последние 9 месяцев (рис. 3b), что свидетельствует об исключительно быстрой скорости прибавки массы тела. Установлено, что костный возраст опережал паспортный возраст пациента на 4 месяца по данным рентгенограммы левой кисти и лучезапястного сустава в прямой проекции, прогнозируемый конечный рост составил 180,5 см.

По результатам суточного мониторингирования АД (СМАД) отмечено наличие диастолической артериальной гипертензии в дневные часы. Уровни систолического и диастолического АД в дневные часы составили 132 и 84 мм рт. ст. (93-й и 95-й перцентили для возраста, роста и пола соответственно).

Уровни гормонов (натощак) у ребенка Д. в возрасте 15 лет представлены в табл. 2. Определены умеренно повышенные уровни натощак кортизола и АКТГ. Диагностированы признаки инсулинорезистентности по уровням инсулина и гликемии натощак (индекс НОМА 6,1, индекс Caro 0,12); гиперинсулинемия натощак (33,6 мкЕд/мл); нормогликемия натощак (4,1 ммоль/л) и в течение дня (в 12:00 – 4,0; в 18:00 – 5,2; в 22:00 – 4,9 ммоль/л).

Учитывая повышенные утренние уровни АКТГ и кортизола, нарушение их циркадного ритма секреции, высокий уровень свободного кортизола в суточной моче, выраженную прибавку массы тела и остановку в скорости роста, отсутствие прогрессии полового развития, наличие артериальной гипертензии у ребенка, был установлен АКТГ-зависимый эндогенный ГК. Далее предстояло определить источник секреции АКТГ.

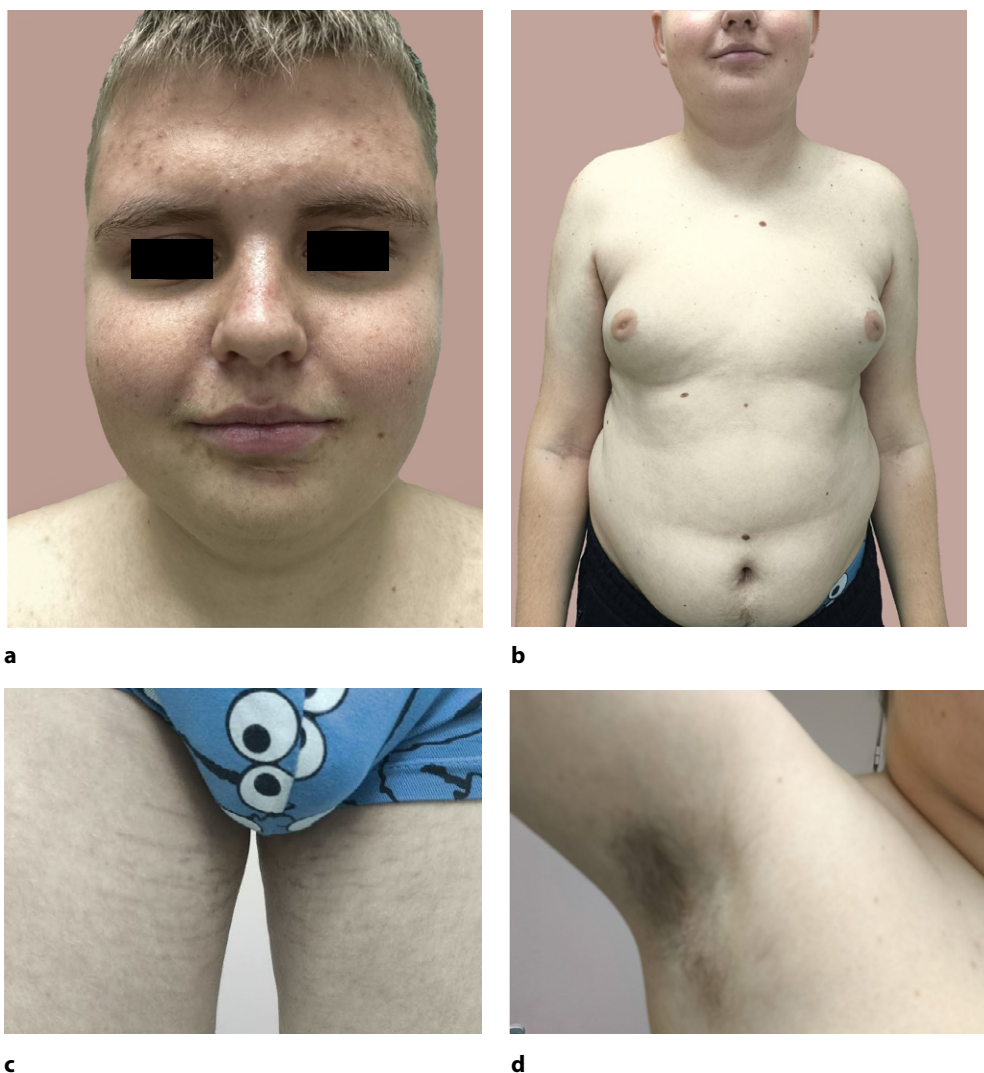


Рис. 2. Особенности фенотипа пациента Д. с болезнью Кушинга: а – «лунообразное лицо», акне на лбу; б – абдоминальное распределение подкожно-жировой клетчатки; с – бледно-розовые поперечно расположенные стрии на внутренней поверхности бедер; d – слабовыраженная гиперпигментация подмышечных впадин

Fig. 2. Cushing's disease phenotype features in patient D: a – "moon face", acne on forehead; b – abdominal subcutaneous fat distribution; c – pale pink transverse striae on the inner things; d – mild hyperpigmentation of the armpits

Тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма и АКТГ-эктопированного синдрома (при необходимости третий этап) основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. При кортикотропине с большей вероятностью произойдет подавление секреции АКТГ в ответ

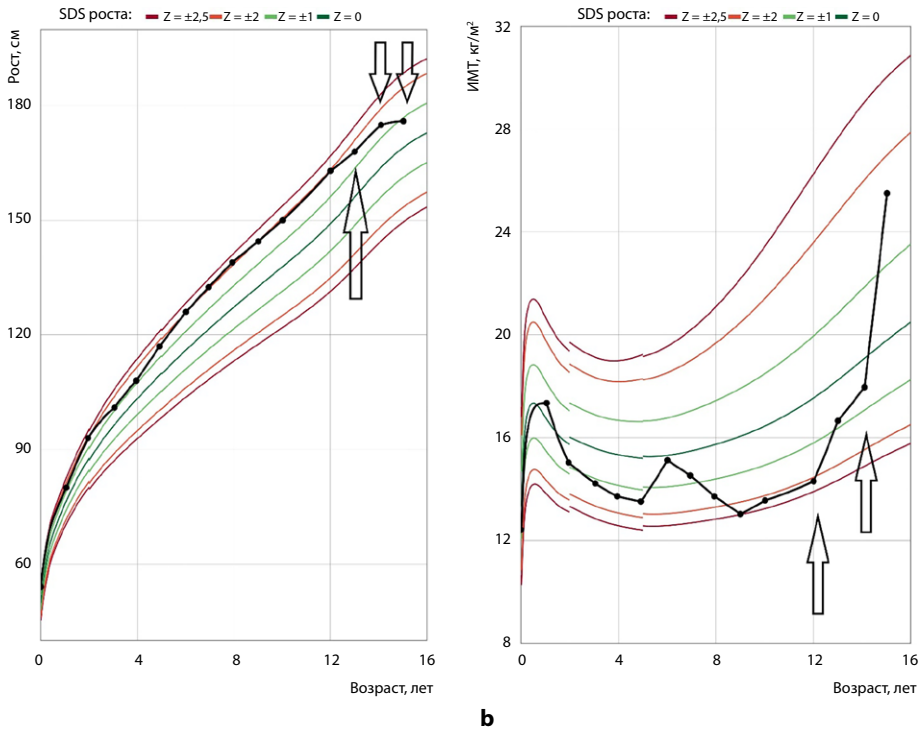


Рис. 3. Соматограмма пациента Д.: а – кривая роста пациента с рождения по настоящее время (первая стрелка указывает начало замедления роста, две последующие стрелки указывают на отсутствие роста в последние 9 месяцев); б – кривая индекса массы тела (ИМТ) с рождения по настоящее время (первая стрелка обозначает начало медленного увеличения прибавки массы тела, вторая демонстрирует начало драматически быстрого увеличения ИМТ на 10 кг/м² за 9 месяцев; SDS определен согласно критериям ВОЗ [9])

Fig. 3. Somatogram of the patient D.: a – growth chart from infancy to present time (the first arrow indicates the start of a growth retardation, while the last two arrows indicate no growth in the past 9 months); б – Body Mass Index (BMI) chart from infancy to current days; (the first arrow marks the beginning of a slow rise in body weight, the second one shows the beginning of a dramatic rapid increase in BMI by 10 kg/m² for 9 months; SDS defined according to WHO criteria [9])

Таблица 2

Показатели гормонального статуса пациента Д. в возрасте 15 лет

Table 2

Hormonal status sings of the patient D. in the age of 15 years

Показатель	Результат	Референсные интервалы
ТТГ, мМЕ/мл	1,1	0,51–4,3
Св.Т4, пмоль/л	14,6	12,6–21,0
ИФР-1, нг/мл	514,3	125,0–503,0
ЛГ, мМЕ/мл	1,2	1,7–8,6
ФСГ, мМЕ/мл	3,2	1,5–12,4
ДГЭА-С, мкг/дл	396,4	70,2–492,0
Инсулин, мкМЕ/мл	33,6	2,0–22,1

Таблица 3
Результаты ночного дексаметазонового теста
Table 3
Overnight dexamethasone test results

Показатель	АКТГ, кровь, пг/мл		Кортизол, кровь, нмоль/л		ДГЭА-С
Базальный (утренний)	64,1		729,9		396,4
По результатам ночного дексаметазонового теста	Утро 39,9	Вечер 72,4	Утро 837,2	Вечер 728,7	395,5
Референсные значения	7,2–63,3	7,2–63,3	170–720	50–350	70,2–492

на высокие дозы глюкокортикоидов. Эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами.

У пациента Д. при проведении ночного дексаметазонового теста выявлено снижение уровня АКТГ на 30% относительно базального уровня гормона. Достоверного подавления уровня кортизола не диагностировано (табл. 3).

По результатам МРТ гипоталамо-гипофизарной области при динамическом контрастном усилении установлено наличие в аденогипофизе слева участка со сниженным накоплением контрастного вещества (гадовист из расчета 0,1 мл на кг массы тела, или 7,9 мл) по сравнению с остальной частью аденогипофиза размерами 4,5×4 мм в сагиттальной плоскости (рис. 4).

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проведена на аппарате Aquilion 64 of Toshiba. Согласно данным исследования оба надпочечника имели нормальные размеры и анатомическое строение, патологических включений участков разрастания ткани, дополнительных образований не определено.



Рис. 4. МРТ-скан гипоталамо-гипофизарной области с динамическим контрастным усилением в сагиттальной проекции (стрелкой обозначен участок со сниженным накоплением контрастного вещества в передней доле гипофиза)

Fig. 4. Dynamic contrast-enhanced MRI scan of hypothalamic and pituitary areas in sagittal plane (area with reduced contrast agent's accumulation in the anterior pituitary gland indicated by arrow)

Поскольку в трех лабораторных тестах был подтвержден диагноз АКТГ-зависимого ГК, а по результатам МРТ выявлен участок ткани гипофиза со сниженным накоплением контрастного вещества, нами был установлен диагноз: болезнь Кушинга на фоне кортикотропин-секретирующей микроаденомы гипофиза. Пациент был направлен на оперативное лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, где проведено удаление опухоли трансфеноидальным эндоскопическим методом.

По данным литературы, хирургическое лечение является успешным при достижении базального уровня кортизола сыворотки 3–5 мкг/дл (83–138 нмоль/л) и (или) содержание кортизола в суточной моче менее 10–20 мкг/дл (<28–56 нмоль/л) в течение недели после проведения оперативного вмешательства [18]. Согласно опубликованным результатам последних исследований, у 70–89% прооперированных трансфеноидальным эндоскопическим методом пациентов диагностируют ремиссию БК [19, 20]. После успешно проведенного хирургического лечения развивается вторичный гипокортицизм, который часто имеет транзиторный характер и требует гормонально-заместительной терапии в течение длительного времени (медиана – 12,3; 95% ДИ 12,2–13,4 мес.) [21]. Наиболее частым осложнением оперативного лечения БК является сахарный диабет, что составляет 5–8,3% случаев [6, 7]. В 11–30% случаев требуется лечение БК второй линии (повторное хирургическое вмешательство, лучевая терапия и др.) [6, 7]. В связи с этим большое значение имеет дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина БК в детском возрасте имеет существенные отличия от взрослых. Основными клиническими признаками АКТГ-зависимого гиперкортицизма у детей является быстрая и прогрессирующая прибавка массы тела (1,5–2 кг в месяц), которая сопровождается задержкой роста, полового развития. Трудности диагностики возникают вследствие низкой распространенности заболевания в детской популяции, постепенного развития характерных фенотипических изменений и вызывают увеличение продолжительности времени от появления первых симптомов до выставления диагноза от 2,5 до 3 лет. Традиционная лабораторная диагностика делится на 3 этапа и включает подтверждение эндогенного ГК, степени зависимости гиперсекреции кортизола от уровня АКТГ и поиск источника секреции АКТГ. Косвенными признаками ГК, которые могут помочь в диагностике БК, являются наличие синдрома гиперандрогении и инсулинорезистентности при отсутствии выраженного ожирения у ребенка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Storr H.L., Savage M.O. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):35–45. DOI: 10.1530/EJE-15-0013
2. Pasternak-Pietrzak K., Moszczyńska E., Jurkiewicz E., Szalecki M. Paediatric Cushing's disease – A literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics. *Endokrynol Pol.* 2020;71(1):87–95. DOI: 10.5603/EPa2019.0040
3. Concepción-Zavaleta M.J., Armas C.D., et al. Cushing disease in pediatrics: an update. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;28(2):87–97. DOI: 10.6065/apem.2346074.037
4. Tabarin A., Assié G., et al. Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(2):119–141. DOI: 10.1016/j.ando.2022.02.001
5. Ragnarsson O., Olsson D.S., et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary.* 2019;22(2). DOI: 10.1007/s11102-019-00951-1

6. Shah N.S., George J., Acharya S.V., et al. Cushing Disease in Children and Adolescents: Twenty Years' Experience in A Tertiary Care Center in India. *Endocr Pract.* 2011;17(3):369–376. DOI: 10.4158/EP10143.OR
7. Lonser R.R., Wind J.J., Nieman L.K., et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):892–901. DOI: 0.1210/jc.2012-3604
8. Pecori Giralaldi F., Moro M., Cavagnini F. Study group on the Hypothalamo-pituitary-adrenal Axis of the Italian Society of E. gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1554–1558. DOI: 10.1210/jc.2002-021518
9. WHO Child Growth Standards. Growth Velocity Based on Weight, Length and Head Circumference. Methods and Development. WHO, Geneva, WHO Press, 2009.
10. Fliseriu M., Auchus R., Bancos I., et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–875. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
11. Van Raalte D.H., Ouwens D.M., Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81–93. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x
12. Mazziotti G., Gazzaruso C., Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in Endocrinol & Metab.* 2011;22(12):499–506. DOI: 10.1016/J.TEM.2011.09.001
13. Güemes M., Murray P.G., Brain, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):967–976. DOI: 10.1007/s00431-016-2727-5
14. Peters C.J., Ahmed M.L., Storr H.L., et al. Factors influencing skeletal maturation at diagnosis of paediatric Cushing's disease. *Horm Res.* 2007;68(5):231–235. DOI: 10.1159/000101336
15. Ferrigno R., Hasenmajer V., Caiulo S., et al. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Rev in Endocr and Metab Disord.* 2021;22:817–835. DOI: 10.1007/s11154-021-09626-4
16. Solntseva A.V. *Hypercortisolism in children.* Minsk: BSMU, 2020;18p. (in Russian)
17. Dupuis C.C., Storr H.L., Perry L.A., et al. Abnormal puberty in paediatric Cushing's disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(6):838–43. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02822.x
18. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–31. DOI: 10.1210/jc.2015-1818
19. Lonser R.R., Wind J.J., Nieman L.K., et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):892–901. DOI: 10.1210/jc.2012-3604
20. Tarçın G., Çatlı G., Çetinkaya S., et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcomes of Cushing's disease in children: A multicenter study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;100:19–28. DOI: 10.1111/cen.14980
21. Tatsi C., Neely M., Flippo C., et al. Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in paediatric Cushing disease. *Clin Endocrinol.* 2020;94:40–7. DOI: 10.1111/cen.14300

ПЕТР ВАЛЕНТИНОВИЧ ШУМИЛОВ

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- Мой путь в педиатрию начался в 1991 году, когда я решил поступить на педиатрический факультет Смоленской государственной медицинской академии. И я ни разу не пожалел о своем выборе, потому что самое прекрасное – работа с детьми, когда ты можешь их вылечить и подарить счастье их семьям. Дети – дар Божий и наше будущее!
- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- Нас жизнь учит чему-то ежедневно. Однако, как точно в одном из интервью отметил академик Дмитрий Сергеевич Лихачев, Настоящий Учитель – это не тот, кто учит, а тот, у кого учатся! И у меня было три Настоящих Учителя, которые действительно стали вехой в моей жизни. Первые два были еще в Смоленской медицинской академии. Это доцент Нина Ивановна Чебыкина, которая меня, еще студента 4-го курса, ввела в педиатрию, «поставила мне руку», научила слушать и видеть пациента. Второй Учитель – доцент Анна Иосифовна Козлова, которая сделала из меня, клинического ординатора, настоящего врача, научила думать о пациенте, докапываться до причин его состояния, нести за него ответственность. Третьим и самым главным Учителем в моей жизни, а не только в профессии, является профессор Юлия Григорьевна Мухина, которая создала меня сегодняшнего – и как врача, и как ученого – и, к моему счастью, продолжает меня учить каждый день.
- **Какие пункты клятвы Гиппократы наиболее значимы лично для Вас?**
- Я давал клятву советского врача, а не клятву Гиппократы, которые сильно отличаются. Но что касается именно клятвы Гиппократы, то для меня самыми главными в ней являются следующие пункты: чтить и почитать своих учителей; входить в дом



пациента с открытым сердцем и добрыми намерениями, делать все возможное для его выздоровления; бескорыстно делиться своим искусством с последующими поколениями врачей.

– **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**

- Врач должен обладать добротой! Плохой человек может быть хорошим специалистом, но никогда не станет хорошим врачом. Врач должен в первую очередь чувствовать пациента, дарить ему надежду и делать все для его исцеления. От хорошего врача пациент должен выходить с чувством облегчения, даже не получив еще никакого лечения. В этом врач подобен священнику.

– **Какова сфера Ваших научных интересов?**

- За свою профессиональную жизнь я попробовал себя почти во всех направлениях медицины, но в настоящее время я больше занимаюсь вопросами детской гастроэнтерологии, болезнями кишечника, иммунитетом слизистых и иммунопатологией у детей.

– **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**

- Сложный вопрос. Наверное, ощущение того, что качественно выполняю свою работу, приношу пользу и – хочется в это верить – нужен людям.

– **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**

- Сама жизнь и, конечно же, дети! Дети-пациенты, дети-ученики. Они – наше будущее, наши надежды и сам смысл нашей жизни.

Эффективен при диарее

бактериального происхождения

Не влияет

на нормальную микрофлору

кишечника



Стопдиар®

- Кишечное противомикробное средство
- Действует на болезнетворные бактерии - причину диареи
- Суспензия для малышей с 2 месяцев

 ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО



www.stopdiar.by

На правах рекламы

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не принимайте во время беременности. Курс лечения не более 7 дней. Если после 3 дней приема нет улучшения, следует обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ