

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

2025, том 13, № 3

Восточная Европа

Pediatrics Eastern Europe

International Scientific Journal

2025 Volume 13 Number 3



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Ферролэнд

железо (III) гидроксид полимальтозный комплекс

Против анемии
железный
инструмент*

для детей и взрослых



*Ферролэнд – препарат железа, показан для лечения железодефицитной анемии и скрытого дефицита железа

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. У беременных и кормящих прием только после консультации с врачом и оценки соотношения польза/риск. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД».


ФАРМЛЭНД
Это работаем!

Мегасеф

Цефуроксим аксетил 250 мг

10 таблеток

➤ Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия

➤ Терапия острых бактериальных инфекций

➤ Форма пролекарства – низкий риск антибиотик-ассоциированной диареи!

➤ Без красителей-аллергенов

➤ Без парабенов



Мегасеф

Цефуроксим аксетил 250 мг

10 таблеток

Rp.: Megasef 250 mg

D.t.d. № 10 in tab.

S.: По 1 таблетке 2 раза в день после еды

Таблетка с разделительной риской.

Предназначена для деления на две равные дозы.



- Для оптимального всасывания таблетки следует принимать после еды.

- Курс лечения составляет от 5 до 10 дней.

- Курс лечения должен быть увеличен до 10 дней у пациентов с инфекциями, вызванными бета-гемолитическим стрептококком для избежания возникновения острой ревматической лихорадки или острого гломерулонефрита!

СТАРТ терапии – СТОП инфекции!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

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

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYII MU TICARET ANONIM SIRKETI»

По адресу: ул. Заслонова, д. 10, 220049, Минск, Республика Беларусь, тел.: +375 17 272 43 34, e-mail: nobel@nobel.by, www.nobel.by

HEALTH IS
WORTH IT
Здоровье
этого стоит

SAĞLIK İÇİN
DEĞER



Кальцитриол Ламира

АКТИВНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА Д

Раствор
для приема
внутри масляный
1 мкг/мл



шприцы

20
штук



ЕДИНСТВЕННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КАЛЬЦИТРИОЛ

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. На правах рекламы. Держатель РУ и производитель:
ООО «Ламира-Фармакар», Республика Беларусь, по лицензии Ламира ЛЛП, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

International Scientific Journal
Pediatrics Eastern Europe
PEDIATRIJA VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2025, том 13, № 3

2025 Volume 13 Number 3

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:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,

ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3

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: 22.09.2025

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

Тираж 1 000 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

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

© «Педиатрия Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

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:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3, Minsk,

220040, Republic of Belarus

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 "Kriektiv Servis Bend",

LLC "Ekaterynborg-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: 22.09.2025

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

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Главные редакторы:**Байко Сергей Валерьевич,**

д.м.н., проф., профессор кафедры урологии и нефрологии с курсом повышения квалификации и переподготовки 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)

Моссэ И.Б., д.б.н., проф., Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (Минск, Беларусь)

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., 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)

Кильчевский А.В., д.б.н., проф., акад. НАН Беларуси, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)

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)

Прибушная 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, № 3

2025 Volume 13 Number 3

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: 22.09.2025
Дата выхода в свет: 30.09.2025
Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3 000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии

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

© «Педиатрия Восточная Европа»

Авторские права защищены.

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

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: 22.09.2025
Release date: 30.09.2025
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

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

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

Dr. of Med. Sci., Prof., Professor of the Department of Urology and Nephrology with a course of advanced training and retraining 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. Evdakimov (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)

Irma B. Mosse, Dr. of Biol. Sci., Prof., Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

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

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

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

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

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

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

Veranika A. 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. Strogiy, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

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

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

Editorial Council:

Vladimir A. Anokhin, Dr. of Med. Sci., Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Konstantin V. Drozdovski, Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery (Minsk, Belarus)
Mikhail A. Gerasimenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Tatyana V. Gnedko, Dr. of Med. Sci., Prof., National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Olga S. Groznova, Dr. of Med. Sci., Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Lidia I. Ilyenko, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Ivan Yu. Iourov, Dr. of Biol. Sci., Prof., Professor of the Russian Academy of Sciences, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Aleksandr V. Kilchevsky, Dr. of Biol. Sci., Prof., Acad. of NAS of Belarus, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
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)
Leanid V. Shalkevich, Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Petr V. Shumilov, Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Anzhalika V. Solntsava, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk, Belarus)
Elena A. Ulezko, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)
Igor V. Vasilevsky, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Albina A. Vyalkova, Dr. of Med. Sci., Prof., Acad. of the Russian Academy of Natural Sciences, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Olga V. Zaitseva, Dr. of Med. Sci., Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

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

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

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

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

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

Передовая статья

Толокольников Е.В., Брыксина Е.Ю.,
Летифов Г.М., Брыксин В.С.
Фетоплацентарная недостаточность
как антенатальный предиктор
развития бронхолегочной дисплазии 342

Оригинальные исследования

Волкова Н.В., Солнцева А.В.
Особенности липидного обмена
и компенсации сахарного
диабета у детей с аутоиммунным
полигландулярным синдромом 3а типа 357

Порецкова Г.Ю., Тяжева А.А.,
Плахотникова С.В., Баринов И.В.
Скрининговая оценка состояния
здоровья подростков
и молодых взрослых при помощи
аналитического программно-
аппаратного комплекса 371

Волосников Д.К., Киркин В.А.,
Сурин В.А., Сурина А.А., Ушаков М.А.
Анализ вариабельности сердечного
ритма у детей с применением
технологий искусственного интеллекта 382

Кулиева З.М., Рустамова Л.И.,
Бабаева С.Ф., Алиев М.Г., Ибадова Т.И.,
Мамедова М.Н., Мамедова Н.О.
Сравнительная оценка показателей
гуморального и клеточного звеньев
иммунитета у детей раннего возраста
при острых кишечных инфекциях 390

Лим М.В., Насырова А.А.,
Абдукадырова Н.Б., Атаева М.С.
Влияние загрязненности воздуха на
течение бронхиальной астмы у детей 397

Хуссейн Али Хуссейн Альхайми, Фадил
Гадбан Атшан, Мохаммед Али Джабер,
Наврас Джамал Кадим, Муштак
Твайесс, Сармад Абдулкадим Абдулх,
Касим Кани Хайеф, Захраа Сабих
Дахаш Альгатрани, Акил Абдул Хасан
Авда Аль-Хафаджи, Маджид Фахир
Альхамайда, Хуссейн Альхафаджи
Влияние перорального мелатонина
как средства премедикации для
уменьшения страха разлуки
с родителями у детей,

подвергающихся катетеризации
сердца: двойное слепое
рандомизированное исследование 405

Краснова Л., Сафонова О., Хаярова Д.,
Максимова М.
Расстройства пищевого поведения
у подростков города Пензы 417

Обзоры и лекции

Морозов С.Л., Пахомова В.П.,
Пирузиева О.Р., Шайхутдинова Д.Р.,
Приходина Л.С.
Роль экспрессии эпидермального
фактора роста в патогенезе
туберозного склероза:
обзор литературы 424

Саркисян Е.А., Ворона Л.Д.,
Большаева А.О., Шабанова А.С.,
Зизюкина К.С., Мущерова Д.М.,
Морозов С.Л., Шумилов П.В.
Нунан-подобный синдром в практике
врача-неонатолога и педиатра:
схожесть и различия
с известным синдромом Нунан
(обзор литературы) 436

Гасимова Е.А., Гараева С.З.
Этиопатогенез и диагностика
критических состояний
новорожденных: обзор литературы 450

Ниткин Д.М.
Метафилактика мочекаменной
болезни у детей 461

Клинический случай

Галашевская А.А., Почкайло А.С.,
Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Фурсевич И.А.
Остеопороз как проявление
лизинурической непереносимости
белка: обзор литературы
и клинический случай 471

Иванова О.Н., Иванова И.С.
Множественная экзостозная
хондродисплазия, обусловленная
мутацией в генах EXT1 и EXT2,
у ребенка 8 лет: клинический случай 488

Педиатрия в лицах

Леонид Валентинович Шалькевич 495

TOPICREM Baby

Baby Нежный очищающий гель для тела и волос, Baby Защитное увлажняющее молочко, Baby Крем-барьер под подгузник, Baby Экспресс-средство против молочных корочек, Baby Салфетки на водной основе.

ЕЖЕДНЕВНЫЙ СПЕЦИАЛЬНЫЙ УХОД С РОЖДЕНИЯ

- ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ КОЖА
- ПРОТЕСТИРОВАНО ДЕРМАТОЛОГАМИ, ПЕДИАТРАМИ И ОФТАЛЬМОЛОГАМИ



ЗАЩИТНОЕ УВЛАЖНЯЮЩЕЕ МОЛОЧКО

Увлажняет на 48 ч⁽¹⁾
Укрепляет кожный барьер
Защищает кожу

- Легкая текстура молочка, быстро впитывается
- Аромат цветов апельсина

+82%

УВЛАЖНЕНИЯ
после 4 часов после
применения⁽¹⁾

-62%

ДИСКОМФОРТА⁽²⁾

КРЕМ-БАРЬЕР ПОД ПОДУЗНИК

Снимает покраснения
Восстанавливает кожу
Успокаивает за счет изолирующего барьерного действия

- Насыщенная кремовая текстура, легко наносится
- Не содержит отдушек

-70%

ОПРЕЛОСТЕЙ⁽³⁾

-66%

ТРУДНОСТЕЙ
С ЗАСЫПАНИЕМ⁽⁴⁾

ЭКСПРЕСС-СРЕДСТВО ПРОТИВ МОЛОЧНЫХ КОРОЧЕК

Устраняет молочные корочки
Предотвращает их повторное появление
на коже головы и отдельных участках лица

- Легко наносится, текстура геля трансформируется в молочко
- Не содержит отдушек

УСТРАНЯЕТ МОЛОЧНЫЕ
КОРОЧКИ ЗА 3 ДНЯ⁽⁵⁾

-63%

КОРОЧЕК⁽⁶⁾

ПО МНЕНИЮ
РОДИТЕЛЕЙ РЕБЕНОК
СТАНОВИТСЯ
НА 100%
СПОКОЙНЕЕ

(1) Инструментальный тест на 21 пациенте. (2) Оценка - Клиническое исследование под дерматологическим и педиатрическим контролем на 32 пациентах в течение 28 дней.

(3) Оценка - клиническое исследование под дерматологическим и педиатрическим контролем на 30 пациентах в течение 28 дней.

(4) Опросник качества сна - Клиническое исследование под дерматологическим и педиатрическим контролем на 30 пациентах в течение 28 дней.

(5) % удовлетворенности - Клиническое исследование под дерматологическим, педиатрическим и офтальмологическим контролем на 20 пациентах в течение 28 дней.

(6) Оценка - Клиническое исследование под дерматологическим, педиатрическим и офтальмологическим контролем на 20 пациентах в течение 28 дней.

Спрашивайте в аптеках.

WWW.TOPICREM.RU WWW.TOPICREMSHOP.BY

Производитель: Лаборатории НИЖИ, Франция. Представительство в России: ООО «Лаборатория НИЖИ», 109147, г.Москва, вн.тер.г.Муниципальный Округ Таганский, ул.Таганская, д.17-23

КОСМЕТИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ.

На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE
PARIS

Leading Article

- Tolokolnikova Ye., Bryksina Ye., Letifov G., Bryksin V.*
Fetoplacental Insufficiency as Antenatal Predictor of Bronchopulmonary Dysplasia 343

Original Research

- Volkava N., Solntsa A.*
Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a 358

- Poretskova G., Tyazheva A., Plakhotnikova S., Barinov I.*
Assessing Adolescents and Young Adults' Health Using Analytical Hardware and Software 372

- Volosnikov D., Kirkin V., Surin V., Surina A., Ushakov M.*
Analysis of Heart Rate Variability in Children Using Artificial Intelligence Technologies 383

- Kuliyeva Z., Rustamova L., Babayeva S., Aliyev M., Ibadova T., Mammadova M., Mammadova N.*
Comparative Evaluation of Humoral and Cellular Immunity Indicators in Young Children with Acute Intestinal Infections 391

- Lim M., Nasyrova A., Abdukadyrova N., Ataeva M.*
Impact of Air Pollution on the Course of Bronchial Asthma in Children 398

- Hussein Ali Hussein Alhchaimi, Fadhil Ghadhbhan Atshan, Mohammed Ali Jaber, Nawras Jamal Kadhim, Mushtaq Twayess, Sarmad Abdulkadhim Abdullh, Qasim Kani Hayef, Zahraa Sabeeh Dahash Algastrani, Aqeel Abdul Hassan Awda Al-Khafaji, Majid Fakhir Alhamaidah, Hussein Alkhfaji*
Impact of Oral Melatonin as a Premedication Agent on Facilitating Separation from Parents in Pediatrics undergoing Cardiac Catheterization: A Double-Blinded Randomized Trial 404

- Krasnova L., Safonova O., Hayarova D., Maksimova M.*
Eating Disorders in Adolescents in Penza City 416

Reviews and Lectures

- Morozov S., Pakhomova V., Piruzieva O., Shaikhutdinova D., Prikhodina L.*
Role of Epidermal Growth Factor Expression in the Pathogenesis of Tuberous Sclerosis 425

- Sarkisyan H., Vorona L., Bolshepaeva A., Shabanova A., Zizyukina K., Muscherova D., Morozov S., Shumilov P.*
Noonan-Like Syndrome in the Practice of Neonatologists and Pediatricians: Similarities with and Differences from the Well-Known Noonan Syndrome (A Literature Review) 437

- Gasimova E., Garayeva S.*
Etiopathogenesis and Diagnosis of Critical Conditions in Newborns: A Literature Review 451

- Nitkin D.*
Metaphylaxis of Urolithiasis in Children 461

Case Report

- Halasheuskaya A., Pachkaila A., Zaitsau D., Lazarchyk I., Fursevich I.*
Osteoporosis as a Manifestation of Lysinuric Protein Intolerance: A Literature Review and a Case Report 472

- Ivanova O., Ivanova I.*
Multiple Exostous Chondrodysplasia Caused by a Mutation in the EXT1 and EXT2 Genes in an 8-Year-Old Child: A Case Report 489

Дорогие читатели!

Этот номер журнала «Педиатрия Восточная Европа» как никогда подтверждает его международный статус. Он объединил исследователей, работающих в сфере педиатрической науки, из Беларуси, России, Ирака, Азербайджана и Узбекистана. Примечательна и география российских авторов: Самара, Пенза, Челябинск, Якутск, Таганрог, Москва. Поистине, для педиатрической науки не существует границ. Широкий и круг охватываемых проблем: от гуморального и клеточного звеньев иммунитета при острых кишечных инфекциях до применения искусственного интеллекта для анализа вариабельности сердечного ритма. В этом номере затрагиваются вопросы детской психологии – расстройства пищевого поведения у подростков. Обсуждается эффективность применения лекарственных препаратов, в частности представляет интерес исследование использования перорального мелатонина в качестве премедикации у детей перед катетеризацией сердца, которое позволило снизить уровень тревожности. Стало традицией в каждом номере публиковать несколько статей, посвященных орфанным заболеваниям. Настоящий выпуск включает такие редчайшие наблюдения, как случаи множественной экзостозной хондродисплазии, лизинурической непереносимости белка, а также обзор литературы, посвященный Нунан-подобному синдрому. Не остались без внимания и социально значимые заболевания: обращает на себя внимание статья, посвященная расстройствам липидного обмена у детей с сахарным диабетом и аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. В номере также представлены фундаментальные работы: так, обсуждается роль экспрессии эпидермального фактора роста в патогенезе туберозного склероза в контексте поиска новых молекулярных мишеней для патогенетической терапии. Разнообразие поднятых вопросов делает данный выпуск интересным широкому кругу читателей. Уверена, что его прочтение подарит каждому из вас полезные знания и новые идеи.

С уважением,
главный редактор в России
Виктория Юрьевна Воинова





Толокольников Е.В.¹, Брыксина Е.Ю.² ✉, Летифов Г.М.², Брыксин В.С.³

¹ Перинатальный центр в Ростове-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Таганрог, Россия

Фетоплацентарная недостаточность как антенатальный предиктор развития бронхолегочной дисплазии

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Для цитирования: Толокольников Е.В., Брыксина Е.Ю., Летифов Г.М., Брыксин В.С. Фетоплацентарная недостаточность как антенатальный предиктор развития бронхолегочной дисплазии. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):342–356. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.011>

Подана: 09.06.2025

Принята: 12.09.2025

Контакты: ey.bryksina81@list.ru

Резюме

Введение. Одной из основных причин нарушения ранней неонатальной адаптации и развития полисистемной патологии перинатального генеза является фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Изменения гемодинамических параметров сопровождаются выраженными нарушениями функциональной активности в фетоплацентарном комплексе и являются отражением многих патологических состояний со стороны матери и плода. Они являются предикторами неблагоприятного течения и исходов беременности.

Цель. Систематизировать основные патогенетические механизмы развития фетоплацентарной недостаточности с обоснованием значимости антенатальных морфологических и гемодинамических особенностей фетоплацентарного комплекса в развитии бронхолегочной дисплазии.

Материалы и методы. Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций с использованием поисковых систем eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, Medscape, PubMed, который был дополнен клиническим исследованием, включившим ретроспективные данные о пренатальных морфологических и гемодинамических параметрах фетоплацентарного комплекса у матерей 137 детей.

Результаты. Детально представлена общая морфологическая и клинико-патогенетическая характеристика фетоплацентарного комплекса с описанием роли ФПН в нарушении темпов внутриутробного роста и развитии в последующем бронхолегочной дисплазии (БЛД). Анализ пренатальных показателей фетоплацентарной гемодинамики у 137 детей выявил нарушения фетоплацентарного кровотока с морфологическими признаками диссеминированного нарушения микроциркуляции, инфекционного процесса и инволютивно-дистрофических изменений в плаценте, которые были более выражены в группе у детей с БЛД.

Заключение. ФПН с выраженными структурными и функциональными нарушениями может существенно увеличивать риск развития БЛД вследствие нарушения

процессов внутриутробного роста и созревания бронхолегочной и ряда других систем органов.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, новорожденный, гемодинамика, задержка внутриутробного развития, бронхолегочная дисплазия

Tolokolnikova Ye.¹, Bryksina Ye.²✉, Letifov G.², Bryksin V.³

¹ Perinatal Center in Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³ City Clinical Emergency Hospital, Taganrog, Russia

Fetoplacental Insufficiency as Antenatal Predictor of Bronchopulmonary Dysplasia

Conflict of interest: nothing to declare.

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

For citation: Tolokolnikova Ye., Bryksina Ye., Letifov G., Bryksin V. Fetoplacental insufficiency as antenatal predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):342–356. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.011>

Submitted: 09.06.2025

Accepted: 12.09.2025

Contacts: ey.bryksina81@list.ru

Abstract

Introduction. One of the main causes of impaired early neonatal adaptation and polysystemic pathology of perinatal genesis is fetoplacental insufficiency (FPI). Changes in hemodynamic findings are accompanied by pronounced disturbances in functional activity in the fetoplacental complex and reflect of many pathological conditions in both mother and fetus. They are predictors of adverse pregnancy course and outcomes.

Purpose. To systematize the main pathogenetic mechanisms of fetoplacental insufficiency substantiating the significance of antenatal morphological and hemodynamic features of the fetoplacental complex for bronchopulmonary dysplasia.

Materials and methods. An analysis of foreign and domestic publications was carried out using the search engines eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, Medscape, and PubMed, which was supplemented by a clinical study that included retrospective data on prenatal morphological and hemodynamic parameters of the fetoplacental complex in mothers of 137 children.

Results. General morphological and clinical pathogenetic features of the fetoplacental complex are presented in detail, and the role of FPI in impaired intrauterine growth and subsequent BPD is described. The analysis of prenatal indicators of fetoplacental hemodynamics in 137 children revealed disorders of fetoplacental blood flow with morphological signs of disseminated microcirculation disorder, infectious process and involutive-dystrophic changes in the placenta, which were more pronounced in the group of BPD children.

Conclusion. FPI with severe structural and functional disorders can significantly increase the risk of BPD due to impaired intrauterine growth and maturation of the bronchopulmonary and other organ systems.

Keywords: fetoplacental insufficiency, newborn, hemodynamics, intrauterine growth retardation, bronchopulmonary dysplasia

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным исследованиям, более 60% патологических состояний периода новорожденности и первых месяцев жизни имеют истоки в перинатальном периоде, а одной из основных причин их развития является плацентарная недостаточность – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями плаценты и нарушением ее компенсаторных и адаптивных механизмов [1].

Для физиологического антенатального развития ребенка важно, чтобы фетоплацентарный комплекс работал оптимально. Этот комплекс выполняет множество функций, включая трофические, экскреторные, барьерные, эндокринные, белково-синтетические и иммунорегулирующие. Он обеспечивает рост плода и поддерживает его жизнедеятельность, влияя на исход беременности. Инфекции и тромбофилические состояния у матери могут серьезно нарушить гемодинамические показатели в фетоплацентарном комплексе. Так, при инфекционном процессе развивается воспаление с альтеративно-цитолитическим поражением тканей плаценты, а тромбофилические состояния приводят к образованию диссеминированных микротромбов, что ухудшает кровообращение. Эти изменения могут стать ранними признаками осложненного течения беременности и патологического состояния плода [2]. В данной ситуации особенно важно следить за показателями кровотока в пуповинной артерии и средней мозговой артерии плода. При плацентарной недостаточности индекс резистентности кровотока в этих сосудах обычно повышается, а скорость кровотока снижается. Это указывает на то, что плод испытывает недостаток кислорода и питательных веществ. При нарастании данных нарушений может развиваться критическое состояние плода, признаком которого является снижение скоростных показателей в средней мозговой артерии после предшествующего повышения и реверсивный тип кровотока [3]. Поэтому детальное морфологическое, гистологическое исследование плаценты и регулярный мониторинг гемодинамических показателей помогут вовремя выявить патологическое, в том числе критическое, состояние плода, установить патогенетический механизм развития ФПН и определить дальнейшую тактику ведения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать основные патогенетические механизмы развития фетоплацентарной недостаточности с обоснованием значимости антенатальных морфологических и гемодинамических особенностей фетоплацентарного комплекса в развитии бронхолегочной дисплазии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций с использованием поисковых систем eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, Medscape, PubMed, с описанием современных представлений о морфологических, клинических особенностях ФПН с оценкой их предикторного значения в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД), подтвержденного посредством проведенного клинического исследования.

Исследование включало ретроспективные данные о пренатальных доплеровских параметрах у матерей 137 детей с гестационным возрастом (ГВ) от 26 до 36 недель, находившихся на стационарном лечении в ГБУ РО «Перинатальный центр в городе Ростове-на-Дону».

Критерии включения: недоношенные дети с ГВ менее 37 недель, проведение ре-спираторной терапии.

Критерии исключения: врожденные пороки развития, не совместимые с жизнью или требующие хирургической коррекции, тяжелое поражение центральной нервной системы, врожденные пороки сердца, тяжелое течение гемолитической болезни новорожденного.

Дети были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия и отсутствия БЛД:

- 1-я группа – дети с БЛД (69 детей), подразделенные на 3 подгруппы, согласно ГВ: подгруппа 1А – 26–30 недель (21 ребенок); подгруппа 1В – 31–34 недели (26 детей); подгруппа 1С – 35–36 недель (22 ребенка);
- 2-я группа – дети без БЛД (68 детей), также подразделенные на 3 подгруппы: подгруппа 2А – 26–30 недель (20 детей); подгруппа 2В – 31–34 недели (25 детей); подгруппа 2С – 35–36 недель (23 ребенка).

Оценивали максимальную систолическую и минимальную диастолическую скорость кровотока, систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности в маточных, пуповинных артериях и средней мозговой артерии (СМА) с последующим анализом перинатальных исходов. Нарушения в фетоплацентарном кровотоке были классифицированы на 3 степени: I степень (компенсированная), которая подразделяется на: 1А – нарушение кривой скорости кровотока (КСК) в маточных артериях при нормальных КСК в артериях пуповины и 1Б – нарушение КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в маточных артериях; II степень (субкомпенсированная) – одновременное нарушение КСК в маточных артериях и артериях пуповины, но не достигающее критических изменений, т. е. сохранен конечный диастолический кровоток; III степень (декомпенсированная) – критические нарушения КСК в артериях пуповины (нулевой или реверсный диастолический компонент) при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке. В ходе доплерографического исследования фетоплацентарного кровотока оценивали следующие параметры: 1) систоло-диастолическое отношение (SDR) – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока C/D ; 2) пульсационный индекс (PI) – отношение разности между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости $(S-D)/(V \text{ average})$; 3) индекс резистентности (RI) – отношение разности между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока $(S-D)/S$. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 15 для Windows (Stat Soft). Различия между сравниваемыми значениями при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Патологические механизмы, замедляющие рост плода, оказывают существенное негативное влияние на внутриутробное и постнатальное развитие ряда систем органов. Установлено, что антенатальный и постнатальный дефицит нутриентов снижает темпы структурно-функционального созревания бронхолегочной системы,

увеличивая риск респираторного дистресс-синдрома (РДС) и БЛД. Так, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода выступает значимым фактором антенатального нарушения роста легких, сосудистой сети малого круга кровообращения и становления активности сурфактантной системы [4]. Ключевой структурой, определяющей антенатальный нутритивный статус, является фетоплацентарный комплекс, морфофункциональное состояние которого играет важную роль в этом процессе. Плацента выполняет множество функций: трофическую, экскреторную, барьерную, эндокринную, белково-синтетическую и иммунорегулирующую [5]. Их оптимальная реализация достигается за счет активных метаболических процессов между организмом матери и плодом, которые обеспечиваются интенсивной гемодинамикой и физиологической структурой фетоплацентарного комплекса. Таким образом, характер течения беременности, состояние плода и процесс родов во многом определяются состоятельностью фетоплацентарного комплекса. Хроническая недостаточность фетоплацентарного кровотока приводит к задержке роста плода из-за дефицита нутриентов и гипоксии. Сочетание недоношенности и низкой массы тела на фоне ФПН увеличивает риск заболеваемости и инвалидности в неонатальном периоде. Наиболее частой причиной инвалидности в данном случае является патология центральной нервной системы [6].

Основные патогенетические причины развития ФПН можно разделить на несколько групп, согласно нозологической принадлежности. Со стороны матери:

- сердечно-сосудистая патология: ВПС, стойкая артериальная гипертензия, частые эпизоды гипотонии, сердечно-сосудистая недостаточность;
- заболевания системы крови: тромбофилические состояния, анемия;
- эндокринная патология: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение функции надпочечников;
- гинекологическая патология: пороки развития матки, гипоплазия, миома матки, эндометрит;
- острый период инфекционной патологии: ОРВИ, бронхит, пневмония, пиелонефрит и т. д.;
- патологическое течение беременности: полигидроамнион, олигогидроамнион, многоплодная беременность, угроза прерывания, преэклампсия, гемолитическая болезнь с антенатальными проявлениями, кровотечения, перенашивание;
- социально-биологические факторы, включающие возраст матери менее 18 лет и более 35 лет, никотиновую и алкогольную зависимость, состояние хронического стресса [7].

Со стороны плода причины развития ФПН представлены хромосомными и геномными аномалиями, а также собственно фактом ЗВУР, поскольку плацента и плод представляют систему, характеризующуюся взаимной регуляцией функциональной активности [8].

Патологические изменения в системе мать – плацента – плод приводят к стойким нарушениям всех функций с развитием хронической ФПН, которая встречается в 40–85% случаев у детей со снижением темпов внутриутробного роста. А структурные изменения в плаценте при рождении детей со ЗВУР, согласно результатам современных исследований, составляют более 80% от общего количества наблюдений [9].

Хроническая ФПН морфологически характеризуется изменениями ворсинок, включающими признаки нарушения созревания ворсин хориона (патологическая

незрелость или неравномерное, диссоциированное, развитие), инволютивно-дистрофические изменения, представленные кальцинозом, нарушением кровообращения, инфарктами и фиброзом [10]. К структурным изменениям ворсин хориона в случае развития ФПН относятся:

- преждевременное созревание – появление множества терминальных незрелых ворсин;
- расширение межворсинчатого пространства – в ходе проведения ультразвукового исследования визуализируются как множественные гипэхогенные включения неправильной формы с ламинарным током крови при доплерографии;
- патологическая незрелость – преобладание незрелых ворсин с рыхлой стромой;
- сосудистые изменения – отек и инфильтрация сосудистой стенки, сужение или облитерация сосудов;
- тромбоз межворсинчатого пространства – образуются многослойные тромбы, которые оттесняют ворсины и исключают их из процессов газообмена;
- выпадение фибрина – отложение фибрина между ворсинами, которое существенно затрудняет или блокирует газообмен, что может привести к развитию критического состояния плода и антенатальной смерти плода [11].

Мониторирование морфофункционального состояния плаценты и доплерографических параметров имеет большое клиническое значение, поскольку острая декомпенсация ФПН с критическими нарушениями фетоплацентарной гемодинамики может привести к выраженной гипоксии плода и требует экстренного родоразрешения. Признаками этого состояния являются парез сосудов, гематомы и реверсивный кровоток. Выявление морфологических нарушений плаценты в послеродовом периоде позволит определить диагностическую и лечебную программу, а также определить индивидуальный прогноз течения неонатального периода [12]. В доступных литературных источниках представлены скудные данные о структурных изменениях в фетоплацентарном комплексе в случае рождения ребенка со ЗВУР и/или последующим развитием БЛД.

Получение данных о морфологических особенностях плаценты клинически важно не только в связи с возможностью верифицировать ФПН, но и в связи с достоверной верификацией инфекционного и гипоксического поражения фетоплацентарного комплекса. Это позволит прогнозировать особенности течения неонатального периода с определением вероятности развития инфекционной, постгипоксической патологии и разработкой персонализированных программ лечения. В частности, инфекционный процесс, поражающий плаценту, может нарушать гемодинамику вследствие диссеминированного микротромбообразования, фиброза стромы, отека ворсин, инфарктов, утолщения сосудистой стенки и сужения просвета сосудов [13]. Кроме того, при гематогенной диссеминации инфекции воспаление может затронуть плодные оболочки. При восходящей инфекции процессы воспаления развиваются в плодных оболочках и ворсинках, вовлекая плаценту при дальнейшем прогрессировании. Морфологически при гематогенном распространении инфекции в плаценте визуализируют villitis и decidualitis с дальнейшим распространением инфекционного процесса на хоральную пластину и амниотическую мембрану, а при восходящем типе инфекции на начальных стадиях развиваются хориоамнионит и воспаление межворсинчатых пространств плаценты (интервиллусит) [14].

Оценивая роль ФПН и внутриутробной инфекции в развитии ЗВУР, можно представить результаты проведенных исследований, выявивших частое сочетание морфологических признаков гематогенной и восходящей инфекции, а также инволютивно-дистрофических изменений в плаценте у детей со ЗВУР различного ГВ. При этом более выраженные морфологические изменения инфекционного характера в плаценте имеют место у недоношенных детей [15].

Тромбофилические состояния у беременной женщины приводят к образованию диссеминированного микротромбоза с выраженными изменениями кровообращения в системе мать – плацента – плод. Таким образом, изменение гемодинамических параметров в фетоплацентарном комплексе является отражением многих патологических состояний со стороны матери и неспецифическим проявлением компенсаторно-адаптивных реакций плода [16].

Другим методом антенатального определения функционального состояния фетоплацентарного комплекса является доплерография с определением гемодинамических параметров в маточных, пуповинных артериях и СМА плода. Однако изменение показателей плодово-плацентарного кровотока – это неспецифическое проявление компенсаторно-адаптационных реакций плода. Наиболее характерным для ФПН, в том числе при внутриутробной инфекции (ВУИ), является повышение индекса резистентности кровотока артерий пуповины и пульсационного индекса средней мозговой артерии. Доплерографическая семиотика нарушения плодово-плацентарного кровотока включает снижение конечной диастолической скорости кровотока как следствие значительного повышения периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты и увеличение индексов сосудистой резистентности [17].

Наиболее достоверным методом ранней верификации критического состояния плода является определение показателей гемодинамики в СМА. Снижение скорости кровотока указывает на переход хронической ФПН в критическую стадию и на высокий риск антенатальной гибели плода. На фоне гипоксии перфузия через мозговые артерии увеличивается, обеспечивая адекватный приток крови к мозгу (централизация кровотока) – эффект «сохранения мозга» (brain-sparing effect), возрастает скорость кровотока. При этом имеет место низкое значение пульсационного индекса. Исчезновение вышеописанного эффекта является критическим состоянием плода и обычно предшествует антенатальной гибели. Пульсационный индекс ниже нормального диапазона у плода с задержкой роста указывает на повышенный риск неблагоприятного перинатального исхода [18].

Гемодинамические нарушения в плаценте могут вызвать выраженную внутриутробную гипоксию, интранатальную асфиксию и последующие нарушения ранней неонатальной адаптации в виде церебральной, респираторной и метаболической патологии, а также дисфункции мочевой и эндокринной систем. Однако компенсаторные механизмы плаценты обычно позволяют поддерживать жизнеспособность плода при умеренных нарушениях за счет компенсации гемодинамики, обеспечивающей жизнеспособность плода [19].

Установлено, что неонатальный период у новорожденных с ФПН в анамнезе часто осложняется постгипоксическими дисфункциями различных систем органов, РДС, нестабильностью кровообращения, изменением церебрального статуса, гипотермией, некротическим энтероколитом, нарушением электролитного и метаболического баланса, гипо- или гипергликемией, а также повышением уровня билирубина.

К концу первого месяца жизни у таких детей высок риск иммунодефицита, неврологической, эндокринной патологии и БЛД [20].

Согласно результатам проведенных исследований, дефицит массы тела, ассоциированный с ФПН, влияет на функцию эндокринной системы. Недостаток гормонов роста, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулиноподобного фактора роста-2, негативно сказывается на развитии плода в целом и снижает скорость внутриутробного роста. У детей с малым весом наблюдается замедление роста тканей опорно-двигательного аппарата и других систем органов. Недостаток инсулиноподобного фактора роста-1 может быть вызван хроническим дефицитом питательных веществ, что снижает синтез инсулина и угнетает рост β -клеток в поджелудочной железе. У детей с задержкой темпов внутриутробного роста имеет место незрелость коры надпочечников, что может привести к гипокортицизму в неонатальном периоде. Это значительно нарушает раннюю кардио-респираторную адаптацию новорожденного [21, 22].

Особенности гормонального регулирования сохраняются и в постнатальном периоде. У недоношенных детей с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 медленнее растут и созревают все системы органов. У пациентов данной категории могут быть 2 типа нарушений физического развития: дефицит или избыток массы тела. Исследования показывают, что у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела процессы роста замедлены, и к 3–4 годам около 50% из них имеют дефицит массы или роста [23–25].

Результаты проведенного клинического исследования

Согласно данным морфологического исследования плаценты, признаки инфекционного поражения имели место у подавляющего большинства пациентов в 1-й группе – 68 (98,6%): 21 (100%) – подгруппа 1А, 26 (100%) – подгруппа 1В и 22 (95,7%) – подгруппа 1С. Во 2-й группе соответствующие показатели были значительно ($p < 0,0003$) ниже и составили: 9 (45%) – подгруппа 2А, 10 (40%) – подгруппа 2В, 8 (34,8%) – подгруппа 2С. Отмечена обратная сильная корреляция ($r = 0,77$, $p < 0,0007$) между гестационным возрастом на момент рождения и частотой морфологических изменений инфекционного генеза в плаценте. При анализе морфологических особенностей фетоплацентарного комплекса выявленные признаки плацентита подразделялись по этиопатогенетическому принципу на восходящие и гематогенные. Морфологические критерии инфекции восходящего генеза включали хориоамнионит и интервиллузит, гематогенного генеза – децидуит и виллузит, при которых вторично поражались хориальная пластинка и амниотическая оболочка.

В процессе исследования выявлено, что у детей, малых для ГВ, частота встречаемости восходящей и гематогенной инфекций была высока. Морфологические признаки гематогенного инфекционного поражения децидуита в 1-й группе составили: 100% в подгруппе 1А, 96,2% в подгруппе 1В и 86,4% в подгруппе 1С; виллузита – 28,5% в подгруппе 1А, 23,1% в подгруппе 1В и 22,7% в подгруппе 1С. Хориодецидуит, являющийся результатом прогрессирования инфекционного процесса и перехода воспаления на плацентарные оболочки, также встречался значительно чаще у пациентов 1-й группы и составил: 57,1% (12) – подгруппа 1А, 50% (13) – подгруппа 1В и 50% (11) – подгруппа 1С. Морфологические признаки восходящей инфекции фетоплацентарного комплекса – хориоамнионит и интервиллузит – в 1-й группе

встречались значительно ($p<0,005$) чаще. Плацентарный хориоамнионит составил 52,4% (11) в подгруппе 1А, 38,5% (10) в подгруппе 1В и 31,8% (7) в подгруппе 1С, а интервиллузит – 61,9% (13) в подгруппе 1А, 57,7% (15) в подгруппе 1В и 54,5% (12) в подгруппе 1С, что существенно ниже аналогичных показателей во 2-й группе: 20% (4) и 40% (8) – подгруппа 2А, 36% (9) и 16% (4) – подгруппа 2В, 30,4% (7) и 8,7% (2) – подгруппа 2С соответственно. Инфекционное поражение сосудов пуповины, представленное флебитом, чаще ($p<0,05$) встречалось в 1-й группе: 28,5% (7) – подгруппа 1А, 23,1% (6) – подгруппа 1В, 18,2% (4) – подгруппа 1С, во 2-й группе данные показатели составили 15% (3), 12% (3) и 4,3% (1) соответственно (табл. 1).

Учитывая патогенетические механизмы распространения инфекционного процесса, следует отметить, что флебит выступал значительным фактором, способствующим последующему инфицированию плода посредством гематогенной диссеминации. Кроме этого, другие морфологические признаки инфекционного поражения плаценты являлись существенными факторами, способствующими инфекционному поражению плода. Проанализировав частоту рождения детей с ВУИ, мы подтвердили это, выявив совпадение вышеперечисленных морфологических признаков плацентарной инфекции и ВУИ в 100% случаев у пациентов как в 1-й, так и во 2-й группах исследования (рис. 1).

Полученные результаты подтверждают существенное значение инфекционного поражения плаценты для развития постнатального инфекционного воспаления, при этом влияние данного фактора нарастает по мере снижения ГВ на момент рождения. Последнее обстоятельство свидетельствует о важной роли инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса в этиологии преждевременных родов. Ряд отечественных и иностранных исследователей подчеркивают существенное значение как гематогенной, так и восходящей инфекции фетоплацентарного комплекса в невынашивании беременности [23, 24].

Таблица 1
Морфологические признаки инфекционного поражения плаценты у новорожденных в группах исследования
Table 1
Morphological evidence of placental infectivity in neonates in study groups

Признаки	1-я группа (дети с БЛД) (n=69)			2-я группа (дети без БЛД) (n=68)		
	1А (n=21) %, абс.	1В (n=26) %, абс.	1С (n=22) %, абс.	2А (n=20) %, абс.	2В (n=25) %, абс.	2С (n=23) %, абс.
Флебит	28,5 (7)	23,1 (6)	18,2 (4)	15 (3)	12 (3)	4,3 (1)
Базальный децидуит	52,4 (11)	50 (13)	45,6 (10)	45 (9)	40 (10)	34,7 (8)
Париетальный децидуит	47,6 (10)	46,2 (12)	40,1 (9)	45 (9)	32 (8)	26,1 (6)
Париетальный хориодецидуит	57,1 (12)	50 (13)	50 (11)	35 (7)	32 (8)	30,4 (7)
Виллузит	28,5 (7)	23,1 (6)	22,7 (5)	15 (3)	12 (3)	8,6 (2)
Интервиллузит	61,9 (13)	57,7 (15)	54,5 (12)	40 (8)	36 (9)	30,4 (7)
Плацентит	33,3 (7)	30,7 (8)	22,7 (5)	25 (5)	16 (4)	13 (3)
Плацентарный хориоамнионит	52,4 (11)	38,5 (10)	31,8 (7)	20 (4)	16 (4)	8,7 (2)
Васкулит	33,3 (7)	26,9 (7)	18,2 (4)	20 (4)	12 (3)	8,6 (2)

Примечание: $p<0,05$ при сопоставлении показателей в соответствующих подгруппах.

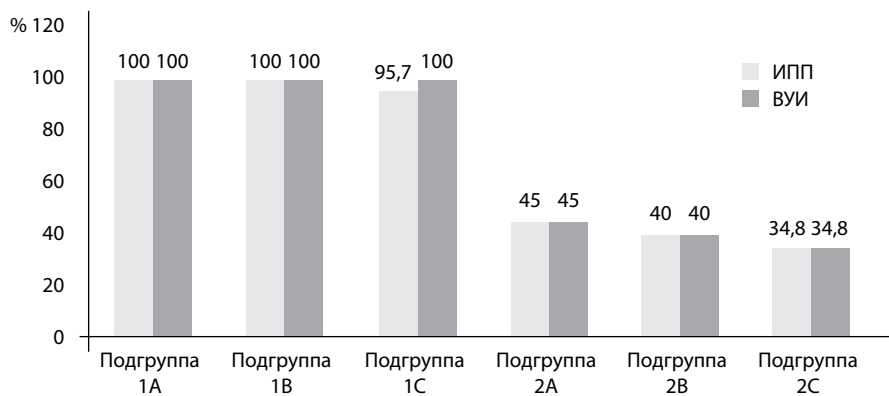


Рис. 1. Соотношение частоты случаев флебита пупочной вены и внутриутробной инфекции у пациентов в группах исследования

Примечания: ИПП – инфекционное поражение плаценты; ВУИ – внутриутробная инфекция.

Fig. 1. Incidence ratio of umbilical vein phlebitis and intrauterine infection in the study groups patients

Анализ частоты рождения детей, малых для ГВ, при наличии инфекционного поражения плаценты показал высокий процент сочетания данных признаков (рис. 2).

Морфологические признаки хронической фетоплацентарной недостаточности имели место у подавляющего большинства пациентов в исследуемой совокупности. Нарушение созревания ворсин хориона как один из наиболее свойственных признаков хронической фетоплацентарной недостаточности подразделялось на диссоциированное созревание (преобладание промежуточных и терминальных ворсин) и патологическую незрелость (преобладание промежуточных ворсин). В 1-й группе

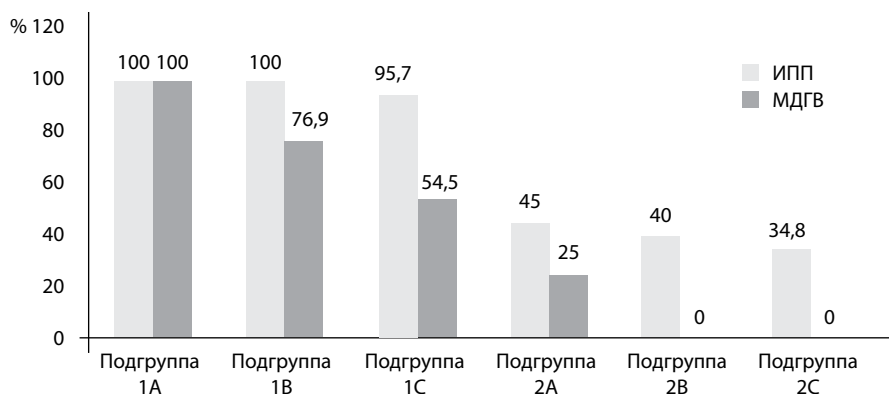


Рис. 2. Соотношение количества случаев инфекционного поражения плаценты и частоты рождения детей, малых для гестационного возраста, в группах исследования

Примечания: ИПП – инфекционное поражение плаценты; МДГВ – малый для гестационного возраста.

Fig. 2. Ratio of the number of placental infectious lesions and the birth rate of small for gestational age children in the study groups

исследования количество случаев незрелости ворсин хориона и, соответственно, нарушения плацентарных функций было существенно больше, что увеличивало риск преждевременного рождения, дефицита массы тела и роста и перинатальной летальности. Так, в 1-й группе количество случаев ФПН с данными морфологическими изменениями различной степени выраженности составило 97,1% (67), что соответствовало высокому уровню рождения детей, малых для ГВ, – 89,9% (62). Во 2-й группе соответствующие показатели были ниже ($p < 0,0007$) и составили 64,7% (44) и 20,6% (14) (рис. 3).

Характерными морфологическими критериями хронической ФПН выступали еще и инволютивно-дистрофические изменения в ворсинчатом хорионе, представленные кальцинозом, редукцией васкуляризации, псевдоинфарктами и инфарктами. Согласно полученным в ходе исследования данным, в группе детей, у которых развилась БЛД, отмечалось существенно больше случаев морфологических проявлений в виде незрелости ворсин хориона и инволютивно-дистрофических изменений ($p = 0,0002$). При этом наблюдалась высокая частота выявления такого признака, как фиброзные изменения ворсин, что может свидетельствовать о пролонгированных сосудистых нарушениях и, возможно, о хронических инфекционно-воспалительных процессах в фетоплацентарном комплексе (табл. 2).

Характеристика плодово-плацентарного кровотока согласно анамнестическим данным у пациентов в группах исследования

С целью оценки антенатальных показателей фетоплацентарной гемодинамики у детей в группах исследования проведен ретроспективный анализ данных доплерометрии сосудов фетоплацентарного комплекса у их матерей в третьем триместре гестации. На основании полученных данных осуществлялась оценка скорости кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса с определением индекса резистентности в группах исследования, выявлялась частота дефицита массы тела к конкретному

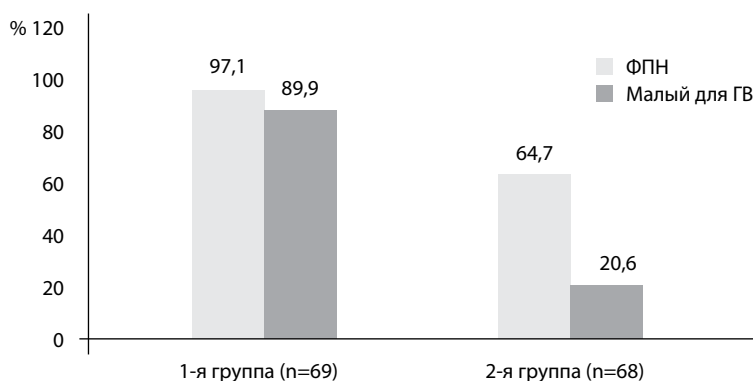


Рис. 3. Соотношение количества случаев ФПН и рождения детей, малых для гестационного возраста, в группах исследования

Примечания: ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ГВ – гестационный возраст

Fig. 3. Ratio of number of cases of FPI and birth of small for gestational age children in the study groups

Таблица 2
Морфологические признаки хронической и острой ФПН в группах исследования
Table 2
Morphological features of chronic and acute FPI in the study groups

Признаки	1-я группа (дети с БЛД) (n=69)			2-я группа (дети без БЛД) (n=68)		
	1A (n=21) %, абс.	1B (n=26) %, абс.	1C (n=22) %, абс.	2A (n=20) %, абс.	2B (n=25) %, абс.	2C (n=23) %, абс.
Патология созревания ворсин						
Патологическая незрелость ворсин	38,1 (8)	26,9 (7)	22,7 (5)	15 (3)	12 (3)	8,7 (2)
Диссоциированное созревание ворсин	76,2 (16)	69,2 (18)	54,6 (12)	55 (11)	48 (12)	39,1 (9)
Инволютивно-дистрофические изменения						
Инфаркты плаценты	33,3 (7)	26,9 (7)	22,7 (5)	20 (4)	16 (4)	8,7 (2)
Псевдоинфаркты	61,9 (13)	57,7 (15)	54,5 (12)	40 (8)	36 (9)	21,7 (5)
Афункциональные зоны	57,1 (12)	50 (13)	45,5 (10)	40 (8)	32 (8)	26,1 (6)
Уменьшение количества капилляров в терминальных ворсинах	71,4 (15)	65,4 (17)	63,6 (14)	55 (11)	40 (10)	34,8 (8)
Фиброз ворсин	100 (21)	92,3 (24)	90,9 (20)	80 (16)	60 (15)	47,8 (11)
Кальцификаты	95,2 (20)	84,6 (22)	72,7 (16)	75 (15)	56 (14)	47,8 (11)
Фокальные некрозы ворсин	85,7 (18)	84,6 (22)	68,2 (15)	70 (14)	52 (13)	43,5 (10)
Острая плацентарная недостаточность						
Межворсинчатая гематома	52,4 (11)	46,2 (12)	45,5 (10)	35 (7)	28 (7)	26,1 (6)
Парабазальная гематома	47,6 (10)	42, 3(11)	40,9 (9)	40 (8)	32 (8)	21,7 (5)
Парез сосудов	66,7 (14)	53,9 (14)	31,8 (7)	35 (7)	24 (6)	17,4 (4)

Примечание: p<0,05 при сопоставлении показателей в соответствующих подгруппах.

гестационному возрасту при ФПН, устанавливались перинатальные исходы у детей с нарушениями фетоплацентарного кровотока в анамнезе.

При доплерометрическом исследовании фетоплацентарного кровотока у беременных с компенсированной ФПН выявлено, что в исследуемой совокупности пациентов у 63,5% (87 детей) имело место повышение индекса сосудистой резистентности со снижением диастолического компонента кровотока в маточных артериях, артерии пуповины (с повышением индекса резистентности до 0,96 и систоло-диастолического отношения (СДО) до 2,68±0,47) и СМА (снижение PI и повышение максимальной систолической скорости кровотока для данного гестационного диапазона).

В ходе анализа полученных анамнестических данных выявлено, что у всех детей, у которых сформировалась БЛД, имели место различной степени выраженности нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе с высокой частотой субкомпенсированной ФПН и случаями декомпенсированной ФПН (отсутствовавшей у детей без БЛД). В целом количество случаев ФПН в 1-й группе было больше (p=0,00017) и составило 97,1% (67 детей), тогда как во 2-й группе этот показатель составил 64,7% (44 ребенка). В обеих группах преобладала компенсированная ФПН с большей (p=0,0001) частотой встречаемости у детей с БЛД – 49,3% (34 ребенка) в 1-й группе и 45,6% (31 ребенок) во 2-й группе. Субкомпенсированная ФПН у детей в 1-й группе

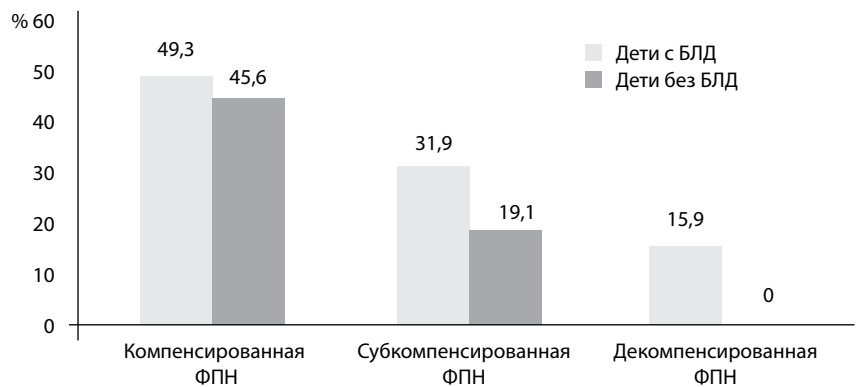


Рис. 4. Соотношение количества случаев различной степени компенсации у детей с БЛД и без нее
Fig. 4. Ratio of the number of cases of varying degrees of compensation in children with and without BPD

составила 31,9% (22 ребенка), что существенно выше ($p=0,0015$) соответствующего показателя во 2-й группе – 19,1% (13 детей). Декомпенсированная ФПН имела место только в 1-й группе – 15,9% (11 детей) (рис. 4, табл. 3).

Анализ особенностей скоростных показателей кровотока и индекса сосудистой резистентности в группах показал, что при субкомпенсированной ФПН отмечено повышение сосудистой резистентности со снижением диастолического компонента кровотока. При декомпенсированной ФПН могут происходить необратимые гемодинамические изменения в системе мать – плацента – плод. В ходе исследования отмечено резкое снижение максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока со значительным повышением индекса резистентности (табл. 4).

Таким образом, согласно результатам исследования, при ФПН отмечались гемодинамические изменения с повышением индекса сосудистой резистентности и снижением диастолического компонента кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. В СМА выявлялось повышение максимальной систолической скорости кровотока и снижение пульсационного индекса как адаптивная реакция.

Таблица 3
Сравнительная характеристика частоты и выраженности ФПН у детей различного гестационного возраста в группах
Table 3
Comparison of Frequency and Severity of FPI in children of different gestational age in the study groups

Параметры	1-я группа (дети с БЛД) (n=69)			2-я группа (дети без БЛД) (n=68)		
	1А (n=21) %, абс.	1В (n=26) %, абс.	1С (n=22) %, абс.	2А (n=20) %, абс.	2В (n=25) %, абс.	2С (n=23) %, абс.
Компенсированная ФПН (n=65)	14,3%* (3)	65,4%* (17)	63,6%* (14)	45%* (9)	40%* (10)	52,2%* (12)
Субкомпенсированная ФПН (n=35)	47,6%* (10)	26,9%* (7)	22,7% (5)	35%* (7)	24%* (6)	–
Декомпенсированная ФПН (n=11)	38,1% (8)	7,7% (2)	5,5% (1)	–	–	–

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении показателей между соответствующими подгруппами.

Таблица 4
Показатели доплерографии маточных артерий в группах исследования
Table 4
Uterine Doppler parameters in the study groups

Параметр доплерографии	Max систолическая СК*	Min диастолическая СК*	СДО*	ИР*
1-я группа (n=69)				
Подгруппа 1А (n=21) Компенсированная ФПН (n=3)	55,2±0,54	24,1±0,49	2,37±0,048	0,56
Субкомпенсированная ФПН (n=10)	48,9±0,59	21,3±0,57	2,48±0,057	0,61
Декомпенсированная ФПН (n=8)	45,1±0,67	17,1±0,47	2,61±0,056	0,65
Подгруппа 1В (n=26) Компенсированная ФПН (n=17)	54,9±0,47	24,6±0,26	2,31±0,039	0,54
Субкомпенсированная ФПН (n=7)	49,4±0,45	23,7±0,24	2,30±0,047	0,60
Декомпенсированная ФПН (n=2)	46,4±0,51	17,9±0,35	2,58±0,032	0,64
Подгруппа 1С (n=22) Компенсированная ФПН (n=14)	54,1±0,35	24,9±0,31	2,29±0,041	0,53
Субкомпенсированная ФПН (n=5)	49,9±0,41	24,1±0,29	2,29±0,042	0,59
Декомпенсированная ФПН (n=1)	47,1±0,37	18,2±0,28	2,54±0,045	0,63
2-я группа (n=68)				
Подгруппа 2А (n=20) Компенсированная ФПН (n=9)	53,4±0,46	25,9±0,35	2,24±0,049	0,49
Субкомпенсированная ФПН (n=7)	50,1±0,31	24,8±0,27	2,27±0,022	0,57
Подгруппа 2В (n=25) Компенсированная ФПН (n=10)	53,2±0,39	26,1±0,31	2,23±0,026	0,48
Субкомпенсированная ФПН (n=6)	50,4±0,27	24,9±0,34	2,21±0,019	0,56
Подгруппа 2С (n=23) Компенсированная ФПН (n=12)	52,8±0,37	26,3±0,24	2,21±0,017	0,47

Примечания: СК – скорость кровотока; СДО – систоло-диастолическое отношение; ИР – индекс резистентности; *p<0,05 во всех случаях при сравнении показателей между группами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение плацентарных функций вследствие полиморфной структурной патологии в фетоплацентарном комплексе и изменения параметров гемодинамики могут приводить к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду, угрозе преждевременных родов, нарушению процессов эндокринной регуляции фетогенеза. Частым осложнением хронической ФПН является ЗВУР, при котором плод не достигает своего потенциала роста, что может вызвать различные осложнения в пери- и постнатальном периодах. Эти осложнения представлены полисистемной патологией с преобладанием РДС, гипоксического и/или геморрагического поражения ЦНС, клинической манифестацией ВУИ, метаболическими и гемодинамическими нарушениями. Особая тяжесть клинического статуса у данных пациентов требует проведения интенсивной, в том числе респираторной, терапии, которая является одной из причин, способствующих развитию хронической бронхолегочной патологии – БЛД. Но, согласно современной концепции патогенеза БЛД, большое значение имеют пренатальные факторы, представленные ЗВУР на фоне ФПН. Хотя прямая связь между ФПН и БЛД не всегда очевидна, хроническая ФПН может быть одним из факторов, влияющих на общее состояние здоровья плода и новорожденного, и, как

следствие, повышать риск развития различных патологических состояний, включая БЛД. Кроме того, на фоне ФПН нарушаются процессы регуляции роста, что вместе с инфекционным процессом, хроническим нутритивным дефицитом играет важную роль в нарушении антенатального и постнатального развития легких и системы сурфактанта. Поэтому на современном этапе считается, что дефицит массы тела и недоношенность с ФПН в анамнезе имеют ключевое значение в развитии БЛД.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shchegolev A.I., Serov V.N. Clinical significance of placental lesions. *Obstetrics and gynecology*. 2019;3:54–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.54-62> (in Russ.)
2. Bezhenar V.F., Ivanova L.A., Tatarova N.A. Chronic placental insufficiency: Clinical picture, diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):32–39. <https://doi.org/10.17116/rosakush202006132> (in Russ.)
3. Chisholm K.M., Norton M.E., Penn A.A., et al. Classification of preterm birth with placental correlates. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2018;21(6):548–560. <https://doi.org/10.1177/1093526618775958>
4. Ovsyannikov D.Yu., Akhmedliani S.D. Nutritional disorders and nutritional support for children with bronchopulmonary dysplasia. *NEONATOLOGY: news, opinions, training*. 2016;1:55–73. (in Russ.)
5. Budal E.B., Ebbing C., Kessler J., et al. Placental histology predicted adverse outcomes in extremely premature neonates in Norway-population-based study. *Acta Paediatr*. 2022;111(3):546–553. <https://doi.org/10.1111/apa.16198>
6. Tugrul Ersak D., Şerbetçi H., Laleli Koç B., et al. Placental Pathology and Its Importance in Preterm Infants. *Fetal Pediatr Pathol*. 2023;42(5):746–752. <https://doi.org/10.1080/15513815.2023.2223297>
7. Dhital R., Jacobs M., Smith C.J.F., et al. Placental lesions in systemic lupus erythematosus pregnancies associated with small for gestational age infants. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(11):3006–3014. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae454>
8. Starikov R., Has P., Wu R., et al. Small-for-gestational age placentas associate with an increased risk of adverse outcomes in pregnancies complicated by either type I or type II pre-gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(9):1677–1682. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767572>
9. Barber E., Weiner E., Feldstein O., et al. The differences in placental pathology and neonatal outcome in gestation complicated by small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1107–1114. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4921-3>
10. Weiner E., Barber E., Feldstein O., et al. Placental histopathology differences and neonatal outcome in dichorionic-diamniotic as compared to monozygotic-diamniotic twin pregnancies. *Reprod Sci*. 2018;25(7):1067–1072. <https://doi.org/10.1177/1933719117732163>
11. Gonen N., Levy M., Kovo M., et al. Placental histopathology and pregnancy outcomes in "early" vs. "late" placental abruption. *Reprod Sci*. 2021;28(2):351–360. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00287-3>
12. Redline R.W., Roberts D.J., Parast M.M., et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(2):187–202. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.010>
13. Kovo M., Gonen N., Schreiber L., et al. Histologic chorioamnionitis concomitant placental abruption and its effects on pregnancy outcome. *Placenta*. 2020;94:39–43. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.03.012>
14. Ananth C.V., Loh W.W. Causal effects of competing obstetrical interventions: mediators of placental abruption and perinatal mortality. *Am J Epidemiol*. 2025;194(3):625–634. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae273>
15. Levy M., Kovo M., Feldstein O., et al. The effect of concomitant histologic chorioamnionitis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Placenta*. 2021;104:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.009>
16. Parsons A., Netsanet A., Seedorf G., et al. Understanding the role of placental pathophysiology in the development of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2022;1:323(6):651–658. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00204.2022>
17. Ashwal E., Ferreira F., Mei-Dan E., et al. The accuracy of etoplasental doppler in distinguishing between growth restricted and constitutionally small fetuses. *Placenta*. 2022;120:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.02.007>
18. Zhou P., Sun Y., Tan Y., et al. Fetal and neonatal middle cerebral artery hemodynamic changes and significance under ultrasound detection in hypertensive disorder complicating pregnancy patients with different severities. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:6110228. <https://doi.org/10.1155/2022/6110228>
19. Ramirez Zegarra R., Carbone I.F., Angeli L., et al. Association of umbilical vein flow with abnormal fetal growth and adverse perinatal outcome in low-risk population: multicenter prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(5):627–634. <https://doi.org/10.1002/uog.27534>
20. Ramaswamy V.V., More K., Roehr C.C., et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2020 Nov;55(11):2940–2963. <https://doi.org/10.1002/ppul.25011>
21. Kocherova V.V., Scherbak V.A., Tereshkov P.P. The somatotrophic hormone and insulin-like growth factor II in newborns with intrauterine growth retardation and their mothers. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(7):422–425. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-422-425> (in Russ.)
22. Sahni M., Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and cellular pediatrics*. 2021;118(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40348-021-00129-5>
23. Yuditskiy A.D., Kovalenko T.V., Petrova I.N. Clinical and metabolic status of small for gestational age preterm infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;62(4):65–70. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-65-70> (in Russ.)
24. Tolokolkina E.V., Bryksina E.V., Letifov G.M., et al. Nutritional predictors of the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Pediatrician's Practice*. 2023;4:10–15. (in Russ.)
25. Kadochnikova P.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Assessment of the neonatal period in premature infants with different stages of lung development. *Modern problems of science and education*. 2023;3. (publication date 03.07.2023). <https://doi.org/10.17513/spno.32653> (in Russ.)

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.012>
УДК 616.379-008.64:616.153.915-053.2



Волкова Н.В.^{1,2} ✉, Солнцева А.В.^{2,3}

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Особенности липидного обмена и компенсации сахарного диабета у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Волкова Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Солнцева А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Для цитирования: Волкова Н.В., Солнцева А.В. Особенности липидного обмена и компенсации сахарного диабета у детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3а типа. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):357–370. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.012>

Подана: 19.03.2025

Принята: 28.07.2025

Контакты: volkova_nv@tut.by

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) 1-го типа связан с высокой сочетанной распространенностью аутоиммунного поражения щитовидной железы с нарушением функции, что может влиять на показатели метаболического контроля с развитием дислипидемии и дисгликемии – модифицируемых факторов риска кардиоваскулярных заболеваний.

Цель. Оценить показатели долговременного гликемического контроля и липидограммы, обеспеченности витамином D у детей с СД 1-го типа и их взаимосвязь с наличием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и тиреоидного статуса.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ показателей тиреоидного статуса, гликированного гемоглобина (HbA1c), липидограммы, 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) у 52 пациентов детского возраста с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 3а типа и 95 детей с СД 1-го типа, у 30 условно здоровых детей.

Результаты. В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа обнаружена прямая корреляция уровня тиреотропного гормона с концентрацией триглицеридов ($r=0,22$, $p=0,009$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) ($r=0,24$, $p=0,006$) и коэффициентом атерогенности ($r=0,18$, $p=0,035$). Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза (8,90 (8,30; 11,70) %), по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (7,40 (7,00; 8,45) %, $p=0,043$ при $p_0=0,008$) и СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %, $p=0,023$ при $p_0=0,005$). На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а типа отмечена более высокая распространенность уровня триглицеридов $>1,1$ ммоль/л (50,0%) по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (12,5%, $p=0,018$), с изолированным СД 1-го типа (12,1%, $p=0,008$), группой

контроля (13,3%, $p=0,029$) и уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л (70,0%) – по сравнению с группой контроля (26,7%, $p=0,024$).

Заключение. Полученные результаты показывают тесную взаимосвязь тиреоидного статуса, углеводного и липидного обмена у детей с СД 1-го типа, что определяет необходимость раннего выявления и лечения аутоиммунных тиреопатий для компенсации заболевания и профилактики дислипидемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные тиреоидные заболевания, липидограмма, дислипидемия, гликированный гемоглобин

Volkava N.^{1,2} ✉, Solntsava A.^{2,3}

¹ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Volkava N. – study concept and design, literature review, information collecting and processing, data analysis, text writing; Solntsava A. – study concept and design, editing.

For citation: Volkava N., Solntsava A. Features of Lipid Metabolism and Diabetes Compensation in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3a. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):357–370. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.012>

Submitted: 19.03.2025

Accepted: 28.07.2025

Contacts: volkova_nv@tut.by

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is associated with a high prevalence of autoimmune thyroid diseases (AITD). They may affect metabolic control and cause dyslipidemia and dysglycemia, which are modifiable risk factors for cardiovascular diseases.

Purpose. To evaluate the parameters of long-term glycemic control and lipidogram, and vitamin D status in children with T1D and their correlation with AITD and thyroid status.

Materials and methods. A comparative analysis of thyroid status, glycated hemoglobin (HbA1c), lipidogram, and 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) of 52 pediatric patients with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3a, 95 children with T1D and 30 healthy children was performed.

Results. In the general group of patients with T1D and APS type 3a, thyroid-stimulating hormone levels correlated with triglycerides levels ($r=0.22$, $p=0.009$), very low-density lipoprotein cholesterol levels (VLDL) ($r=0.24$, $p=0.006$), and atherogenicity index ($r=0.18$, $p=0.035$). A tendency to higher HbA1c levels was revealed in patients with APS type 3a and decompensated hypothyroidism (8,90 (8,30; 11,70) %), compared to euthyroid children with APS type 3a (7.40 (7.00; 8.45) %, $p=0.043$ with $p_0=0.008$) and T1D (7.70 (6.80;

8.80) %, $p=0.023$ with $p_0=0.005$). Patients with APS type 3a APS with decompensated hypothyroidism demonstrated higher prevalence of triglyceride levels >1.1 mmol/l (50.0%) than euthyroid children with APS type 3a (12.5%, $p=0.018$), isolated T1D (12.1%, $p=0.008$) and the control group (13.3%, $p=0.029$); as well as LDL-C levels >2.6 mmol/L (70.0%) compared to the control group (26.7%, $p=0.024$).

Conclusion. The obtained results show a close relationship between thyroid status, and carbohydrate and lipid metabolism in children with T1D, which determines the necessity of early detection and treatment of AITD for diabetes compensation and dyslipidemia prevention.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroid diseases, lipidogram, dyslipidemia, glycated hemoglobin

■ ВВЕДЕНИЕ

Макрососудистые осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с СД 1-го типа. В детском возрасте хронические кардиоваскулярные нарушения встречаются редко, но первые субклинические проявления могут отмечаться в течение первого десятилетия после постановки диагноза СД [1]. Установлено, что развитие СД 1-го типа в первую декаду жизни сопряжено с втрое большим риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем его диагностика на третьем десятилетии. Это позволяет рассматривать подростковый возраст как критический период в формировании этих осложнений [2].

Одним из сдерживающих условий в снижении кардиоваскулярных заболеваний является несвоевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска у детей с СД 1-го типа [3]. К числу таких факторов относится дислипидемия [4]. Согласно Консенсусу Европейского общества по борьбе с атеросклерозом, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассматривается как причинный маркер в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Отмечена значимость в развитии макрососудистых осложнений гипертриглицеридемии, атерогенность которой связана с повышенным содержанием остатков липопротеинов, богатых триглицеридами, увеличением выработки мелких плотных частиц ЛПНП и низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [6]. Международное общество по изучению детского и подросткового диабета (ISPAD) и Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендуют в качестве целевых показателей уровень ХС-ЛПНП $<2,6$ ммоль/л; ХС-ЛПВП – $>0,91$ ммоль/л; триглицеридов – $<1,7$ ммоль/л. Повышение уровня ХС-ЛПНП $>3,4$ ммоль/л является основанием для назначения статинов [7, 8]. Согласно рекомендациям Польского общества борьбы с диабетом, верхней границей оптимальной концентрации триглицеридов у детей является $1,1$ ммоль/л [9].

СД 1-го типа связан с высокой распространенностью сопутствующих аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ), которые могут вносить дополнительный вклад в развитие дислипидемии посредством нарушения тиреоидной функции и эффекта хронического воспаления [10].

Исследований, рассматривающих риск раннего атеросклероза при АИТЗ у детей, мало, и их результаты противоречивы. Есть сообщения о более высоких показателях

толщины комплекса интима – медиа сонных артерий (маркера субклинического атеросклероза) [11] и снижении индекса пульсации сонных артерий [12] у детей и молодых взрослых с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) по сравнению с контрольной группой, независимо от тиреоидной функции. Но наличие данных закономерностей подтверждено не во всех работах [13]. Таким образом, само по себе хроническое воспаление, сопровождающее любое аутоиммунное заболевание, вероятно, оказывает негативное воздействие на состояние сосудов [12].

С другой стороны, гипотиреоз влияет на липидный профиль за счет нарушения баланса между процессами синтеза, всасывания и выведения холестерина. Последствиями снижения уровня гормонов щитовидной железы являются усиление всасывания холестерина в кишечнике, повышенная выработка частиц с большим содержанием триглицеридов (ЛПОНП и хиломикронов), уменьшение экспрессии рецепторов ЛПНП в печени. В свою очередь рост уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне гипотиреоза способствует усилению синтеза холестерина и уменьшению выработки желчных кислот, что ведет к нарушению выведения холестерина из организма [14].

В ряде опубликованных исследований представлены данные о дислипидемии у детей с СД 1-го типа и сопутствующими АИТЗ [12, 15, 16]. Долговременные последствия дислипидемии, связанной с гипотиреозом, у детей остаются неизвестными, но краткосрочные данные свидетельствуют об улучшении липидного профиля при лечении левотироксином и нормализации тиреоидного статуса [10, 17, 18].

Таким образом, изучение влияния АИТЗ на риски формирования сердечно-сосудистых нарушений у детей с СД 1-го типа остается актуальной темой исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели долговременного гликемического контроля и липидограммы, обеспеченности витамином D у детей с СД 1-го типа и взаимосвязь этих данных с наличием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и тиреоидного статуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 52 ребенка с АПС 3а типа (50 – с сочетанием СД 1-го типа и АИТ, 2 – с СД 1-го типа и болезнью Грейвса) – основная группа, 95 пациентов с СД 1-го типа – группа сравнения. Группу контроля составили условно здоровые дети (n=30).

Выполнено определение основных показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛОПНП, триглицеридов), глюкозы ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы Olympus Life (Германия) на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония). Уровни HbA1c определяли в капиллярной крови реагентами Tosoh Corporation (Япония) на анализаторе HCL-723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%.

Показатели ТТГ, тироксина свободного (Т4 св.), антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО), С-пептида в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Roche Diagnostics GmbH (Германия) на иммунохимическом анализаторе Roche Cobas e 411 (Швейцария). Содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(ОН)D) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов Demeditec Diagnostics GmbH (Германия)

на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom 75, TECAN Austria GmbH.

При оценке антропометрических данных рассчитывали Z-score роста и индекса массы тела (ИМТ) для пола и возраста с использованием программ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Anthro и AnthroPlus.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программ Statistica 10, Excel 2010. При сравнении показателей в нескольких независимых группах использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H) с дальнейшими апостериорными (попарными) сравнениями с помощью критерия z или U-критерия Манна – Уитни в случае наличия статистически значимых различий или различий на уровне статистических тенденций. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости (p_0). P_0 рассчитывали по формуле $0,05/0,5N(N - 1)$, где N – количество изучаемых групп. Значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и 0,05 интерпретировали как статистическую тенденцию.

При описании характеристик групп вычислены медианы и интерквартильный размах Me (LQ; UQ). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 , при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса (χ^2_{Y}), 5 и менее – точный критерий Фишера (Fdv). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для определения связи между исследуемыми параметрами применен корреляционный тест с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) и многомерный линейный регрессионный анализ. Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены демографические, анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные пациентов на момент включения в исследование. Исследовательские группы были сопоставимы по возрасту, а основная группа и группа сравнения – по стажу СД 1-го типа. Среди пациентов с АПС 3а типа по сравнению с группами сравнения и контроля значительно большую долю составляли девочки.

Нами не установлено различий антропометрических показателей (Z-score роста, ИМТ) в исследовательских группах. Зарегистрировано, что у пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа уровни глюкозы натощак, HbA1c были значительно выше, а концентрация С-пептида – ниже, чем у здоровых сверстников. Не обнаружено достоверных различий между группами пациентов по основным показателям углеводного обмена: HbA1c, гликемии натощак, С-пептиду и суточной потребности в инсулине.

Выявлены статистически значимые отличия уровня 25(OH)D в исследуемых группах ($N=7,00$, $p=0,030$). При попарных сравнениях по z-критерию различия установлены между пациентами с АПС 3а типа и группой контроля ($p=0,026$). Содержание

Таблица 1
Демографические, анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные
пациентов на момент включения в исследование, Me (LQ; UQ)
Table 1
Demographic, anamnestic, anthropometric, and clinical laboratory data of patients at the time
of inclusion in the study, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группы			H, p	Статистическая значимость от- личий
	АПС 3а типа (основная) n=52	СД 1-го типа (сравнения) n=95	контрольная n=30		
Возраст, лет	12,33 (10,04; 15,37)	11,58 (9,42; 14,33)	13,34 (11,16; 14,33)	H=2,48, p=0,289	–
Пол: – девочки, n (%) – мальчики, n (%)	35 (67,3) 17 (32,7)	40 (42,1) 55 (57,9)	13 (44,8) 17 (55,2)	$\chi^2=9,13$, $p=0,010$	$\chi^2_{1-2}=8,54$, $p=0,004$ $\chi^2_{1-3}=4,51$, $p=0,034$
Стаж СД 1-го типа, лет	3,59 (1,38; 6,11)	3,75 (1,58; 6,25)	–	U=2452,0, p=0,943	
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	11 (21,2)	12 (12,6)	3 (10,0)	$\chi^2=2,58$, p=0,275	–
Z-score ИМТ	0,30 (–0,56; 1,26)	–0,10 (–0,76; 0,47)	–0,02 (–0,41; 0,41)	H=1,53, p=0,467	–
Z-score роста	0,30 (–0,53; 1,30)	0,61 (–0,18; 1,30)	0,81 (0,06; 1,47)	H=2,23, p=0,329	–
HbA1c, %	7,40 (6,90; 8,60)	7,70 (6,80; 8,60)	5,30 (5,20; 5,50)	H=70,33, p<0,001	$z_{1-3}=7,5$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=7,9$, $p_{2-3}<0,001$
Гликемия натощак, ммоль/л	7,65 (6,30; 11,95)	8,30 (6,30; 11,10)	4,84 (4,51; 5,09)	H=46,47, p<0,001	$z_{1-3}=6,0$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=6,6$, $p_{2-3}<0,001$
C-пептид, пмоль/л	42,3 (18,1; 141,9)	38,1 (15,67; 121,3)	526,6 (396,6; 633,3)	H=56,29, p<0,001	$z_{1-3}=6,2$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=7,4$, $p_{2-3}<0,001$
Суточная доза инсу- лина, Ед/кг	0,83 (0,61; 1,00)	0,86 (0,65; 1,12)	–	U=2143,5, p=0,302	–
ТТГ, мкМЕ/мл	2,90 (2,40; 4,00)	2,42 (1,70; 3,30)	2,40 (1,81; 2,99)	H=10,61, p=0,005	$z_{1-2}=3,1$, $p_{1-2}=0,007$; $z_{1-3}=2,5$, $p_{1-3}=0,043$
T4 св., пмоль/л	17,2 (14,8; 20,0)	16,40 (15,0; 18,9)	14,7 (13,7; 15,6)	H=16,67, p=0,0002	$z_{1-3}=3,9$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{2-3}=3,6$, $p_{2-3}=0,001$
Антитела к ТПО, МЕ/мл	297,8 (92,0; 641,1)	18,8 (1,9; 28,3)	10,6 (8,0; 13,5)	H=97,09, p<0,001	$z_{1-2}=8,9$, $p_{1-2}<0,001$; $z_{1-3}=8,0$, $p_{1-3}<0,001$
ОХС, ммоль/л	4,29 (3,82; 4,78)	4,33 (3,87; 4,81)	3,90 (3,56; 4,16)	H=10,38, p=0,006	$z_{1-3}=2,6$, $p_{1-3}=0,024$; $z_{2-3}=3,2$, $p_{2-3}=0,005$
Триглицериды, ммоль/л	0,70 (0,60; 0,90)	0,70 (0,58; 0,90)	0,62 (0,47; 0,85)	H=3,28, p=0,194	–
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,55 (1,31; 1,67)	1,65 (1,42; 1,80)	1,35 (1,13; 1,50)	H=20,31, p=0,001	$z_{1-3}=2,5$, $p_{1-3}=0,041$; $z_{2-3}=4,5$, $p_{2-3}<0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,46 (2,16; 2,98)	2,52 (2,10; 2,98)	2,25 (1,95; 2,65)	H=4,81, p=0,090	–
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,32 (0,27; 0,41)	0,32 (0,27; 0,41)	0,28 (0,21; 0,39)	H=3,94, p=0,139	–
Коэффициент атеро- генности	1,96 (1,52; 2,32)	1,69 (1,36; 2,18)	1,87 (1,59; 2,39)	H=2,91, p=0,233	–
25(ОН)D, нг/мл	15,18 (10,75; 20,25)	17,46 (13,17; 22,23)	20,94 (14,36; 24,79)	H=7,00, p=0,030	$z_{1-3}=2,6$, $p_{1-3}=0,026$

25(ОН)D в сыворотке крови у детей с СД 1-го типа статистически не отличалось от показателей здоровых сверстников ($p=0,363$).

В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа отмечена обратная корреляция уровня 25(ОН)D и титра антител к ТПО ($r=-0,18$, $p=0,029$). У пациентов с АПС 3а типа установлена обратная связь показателей 25(ОН)D и HbA1c ($r=-0,34$, $p=0,017$). Среди детей с АПС 3а типа с тяжелым дефицитом витамина D зарегистрирована большая распространенность декомпенсации углеводного обмена (54,5%), чем у пациентов, имеющих уровень 25(ОН)D >10 нг/мл (15,8%, $F_{дв}=0,14$, $p=0,016$).

В результате сравнительной оценки липидного профиля выявлены статистически значимые различия показателей ОХС и ХС-ЛПВП в исследуемых группах (см. табл. 1). Отмечены более высокие показатели ОХС в группах детей с АПС 3а типа ($p=0,024$) и СД 1-го типа ($p=0,005$) по сравнению со здоровыми сверстниками. Установлены статистически значимые различия уровня ХС-ЛПВП между группой контроля и пациентами с АПС 3а типа ($p=0,041$) и СД 1-го типа ($p<0,001$). При проведении попарного сравнения переменных с использованием критерия Манна – Уитни обнаружена тенденция к большей концентрации ХС-ЛПВП у детей с СД 1-го типа в сравнении с детьми с АПС 3а типа ($U=1539,5$, $p=0,036$), однако с учетом поправки Бонферрони ($p_0=0,017$) различия статистически не доказаны.

Более высокий уровень ХС-ЛПВП у лиц с СД 1-го типа, чем в общей популяции, является известным феноменом [19]. Считается, что это связано с усилением активности липопротеинлипазы, индуцированной периферической гиперинсулинемией, что приводит к изменению состава частиц ЛПВП и замедлению катаболизма ApoA-I. Однако повышенный уровень ХС-ЛПВП у пациентов с СД 1-го типа не может рассматриваться как вазопротекторный. Это обусловлено значительными качественными и функциональными нарушениями частиц ЛПВП, такими как снижение способности стимулировать эндотелиальную биодоступность оксида азота, производства супероксида и активности сывороточной параоксоназы (PON-1) [19, 20].

Наши данные в целом согласуются с результатами исследований в других странах: Сербии, где у детей с сочетанием СД 1-го типа и АИТ выявлены более низкие показатели ХС-ЛПВП, чем у сверстников с изолированным СД 1-го типа [12]; Польше, где отмечен более высокий уровень ОХС в группах детей с СД 1-го типа и АПС 3а типа по сравнению с контрольной группой [15].

Однофакторный корреляционный анализ в объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа показал, что коэффициент атерогенности и ряд других показателей липидограммы были положительно связаны с возрастом, стажем СД 1-го типа, Z-score ИМТ и уровнями HbA1c и ТТГ; выявлена положительная корреляция между концентрацией ТТГ и содержанием триглицеридов и ХС-ЛПОНП (табл. 2).

В многофакторной модели, включающей переменные, которые коррелировали с показателями липидограммы при однофакторном анализе, уровень HbA1c оставался единственным независимым предиктором содержания в сыворотке крови ОХС ($r=0,21$, $p=0,029$), триглицеридов ($r=0,32$, $p<0,001$), ХС-ЛПНП ($r=0,21$, $p=0,029$), ХС-ЛПОНП ($r=0,32$, $p<0,001$) и коэффициента атерогенности ($r=0,29$, $p=0,002$).

Полученные результаты соотносятся с данными ряда исследований, в которых установлена ассоциация неудовлетворительного контроля гликемии у детей с СД 1-го типа с такими нарушениями липидного обмена, как гипертриглицеридемия и повышенный уровень холестерина не-ЛПВП [20–24]. Известно, что инсулин играет

Таблица 2
Результаты однофакторного корреляционного анализа показателей липидограммы у детей в объединенной группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа
Table 2
Results of the univariate correlation analysis of lipidogram parameters in the pooled groups of patients with T1D and APS type 3a

Переменная	ОХС	ТГ	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПОНП	Коэффициент атерогенности
Возраст	p>0,05	r=0,31 p<0,001	r= -0,17 p=0,045	p>0,05	r=0,31 p<0,001	r=0,26 p=0,003
Стаж СД 1-го типа	r=0,17 p=0,048	r=0,28 p<0,001	p>0,05	p>0,05	r=0,25 p=0,003	r=0,23 p=0,007
Z-score ИМТ	p>0,05	r=0,18 p=0,030	p>0,05	r=0,19 p=0,024	r=0,19 p=0,030	r=0,24 p=0,005
HbA1c	r=0,27 p<0,001	r=0,31 p<0,001	r= -0,18 p=0,036	r=0,33 p<0,001	r=0,33 p<0,001	r=0,39 p<0,001
ТТГ	p>0,05	r=0,22 p=0,009	p>0,05	p>0,05	r=0,24 p=0,006	r=0,18 p=0,035

важную роль в регуляции липидного обмена. Данный гормон подавляет выработку ЛПОНП за счет прямого ингибирующего действия на гепатоциты, антилиполитического эффекта и снижения уровня циркулирующих жирных кислот – субстрата для образования ЛПОНП. Инсулин является мощным активатором липопротеинлипазы и способствует катаболизму ЛПОНП, увеличивает экспрессию рецепторов ЛПНП на гепатоцитах и таким образом стимулирует удаление их из кровотока. Кроме того, инсулин влияет на постпрандиальный липидный метаболизм путем снижения выработки хиломикронов и ускорения их катаболизма [20]. Следовательно, гипертриглицеридемия, характерная для пациентов с СД 1-го типа при неоптимальном контроле гликемии, связана с повышенной продукцией ЛПОНП на фоне относительной недостаточности инсулина. Повышение уровня ХС-ЛПНП является вторичным по отношению к повышенной выработке ЛПОНП, которые трансформируются в липопротеины промежуточной, а затем низкой плотности [20].

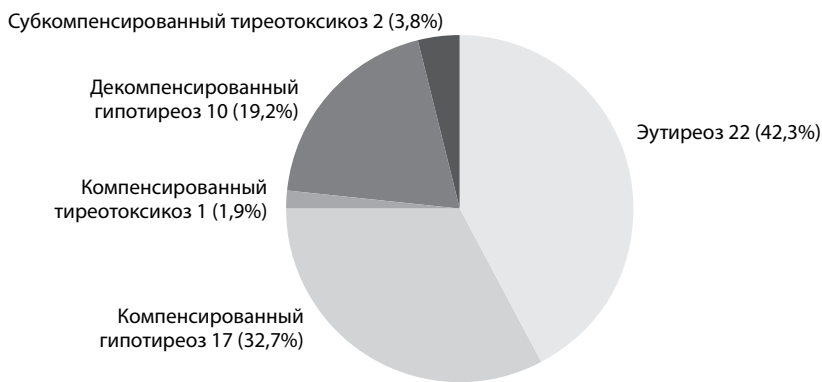


Рис. 1. Тиреоидный статус у пациентов с АПС 3а типа на момент включения в исследование
Fig. 1. Thyroid status in patients with APS type 3a at the time of inclusion in the study

Распределение тиреоидного статуса у пациентов с АПС 3а типа на момент включения в исследование представлено на рис. 1.

У пациентов с АПС 3а типа с нарушениями тиреоидной функции (n=30) отмечены более высокие уровни антител к ТПО (371,75 (237,40; 900,00) МЕ/мл) по сравнению со сверстниками с эутиреозом (n=22, 150,0 (53,40; 345,20) МЕ/мл), U=164,0, p=0,002).

Для оценки влияния функции щитовидной железы и тиреоидного статуса на углеводный и липидный обмен пациенты с АПС 3а типа были разделены на 3 подгруппы:

- 1-я подгруппа – с декомпенсацией гипотиреоза (n=10);
- 2-я подгруппа – с нарушениями функции щитовидной железы в состоянии медикаментозной компенсации (n=18): 17 пациентов с гипотиреозом; 1 – с тиреотоксикозом;
- 3-я подгруппа – пациенты без нарушения тиреоидной функции (n=22).

Проведена сравнительная оценка показателей HbA1c и липидограммы в выделенных подгруппах пациентов с АПС 3а типа, группе сравнения и контроля. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, стажу СД 1-го типа и Z-score ИМТ. В 1-й подгруппе пациентов с АПС 3а типа зарегистрированы значительно более высокие уровни ТТГ по сравнению с остальными группами (табл. 3).

При попарном сравнении показателей липидограммы в исследуемых группах с использованием критерия Манна – Уитни и применением поправки Бонферрони ($p_0=0,005$) нами выявлена тенденция к более высокому уровню триглицеридов у детей с АПС 3а типа с декомпенсированным гипотиреозом (1,10 (0,70; 1,40) ммоль/л) по сравнению со сверстниками с АПС 3а типа с медикаментозной компенсацией тиреоидного статуса (0,70 (0,60; 0,80) ммоль/л), пациентами с СД 1-го типа (0,70 (0,59; 0,90) ммоль/л) и контролем (0,62 (0,47; 0,85) ммоль/л) (рис. 2).

Таблица 3
Характеристики подгрупп пациентов, Me (LQ; UQ)
Table 3
Characteristics of the subgroups, Me (LQ; UQ)

Показатель	1-я подгруппа АПС 3а типа	2-я подгруппа АПС 3а типа	3-я подгруппа АПС 3а типа	СД 1-го типа	Контроль	H, p	Статистическая значимость отличий
	n=10	n=18	n=22	n=95	n=30		
Возраст, лет	15,38 (10,50; 16,33)	11,58 (8,58; 13,50)	13,79 (10,83; 15,58)	11,58 (9,42; 14,33)	13,34 (11,16; 14,33)	H=5,99, p=0,200	–
Стаж СД 1-го типа, лет	3,71 (1,42; 5,48)	4,79 (2,59; 8,08)	3,09 (1,17; 5,66)	3,75 (1,58; 6,25)	–	H=1,95, p=0,582	–
Z-score ИМТ	0,40 (0,01; 0,83)	0,29 (–0,88; 1,05)	–0,23 (–1,01; 0,47)	–0,10 (–0,76; 0,47)	–0,02 (–0,41; 0,41)	H=5,50, p=0,240	–
ТТГ, мкМЕ/мл	5,55 (5,20; 8,25)	2,96 (2,40; 3,90)	2,60 (1,92; 3,20)	2,42 (1,70; 3,30)	2,40 (1,81; 2,99)	H=33,18 p<0,001	$z_{1-2}=3,2$, $p_{1-2}=0,015$; $z_{1-3}=4,4$, $p_{1-3}<0,001$; $z_{1-4}=5,4$, $p_{1-4}<0,001$; $z_{1-4}=5,0$, $p_{1-4}<0,001$

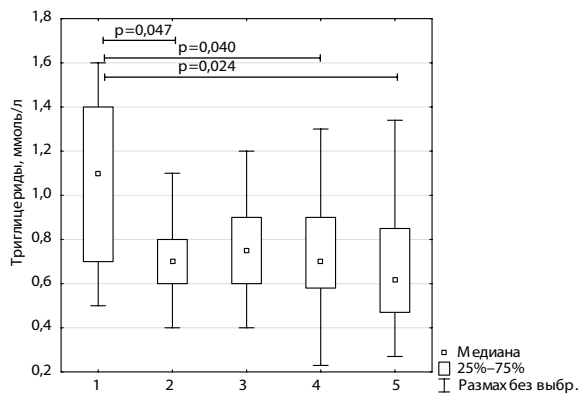


Рис. 2. Уровни триглицеридов в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 2. Triglyceride levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

Отмечена тенденция к более высоким показателям ХС-ЛПНП у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсированного гипотиреоза (2,74 (2,26; 3,35) ммоль/л) по сравнению с группой контроля (2,25 (1,95; 2,65) ммоль/л) (рис. 3).

Выявлена тенденция в различиях уровней ХС-ЛПОНП между пациентами с АПС 3а типа с гипотиреозом в стадии декомпенсации (0,50 (0,32; 0,64) ммоль/л) и пациентами с СД 1-го типа (0,32 (0,27; 0,41) ммоль/л) и контролем (0,28 (0,21; 0,39) ммоль/л) (рис. 4).

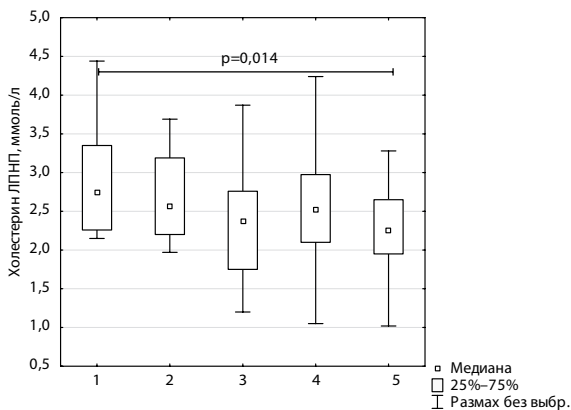


Рис. 3. Уровни ХС-ЛПНП в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 3. LDL-C levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

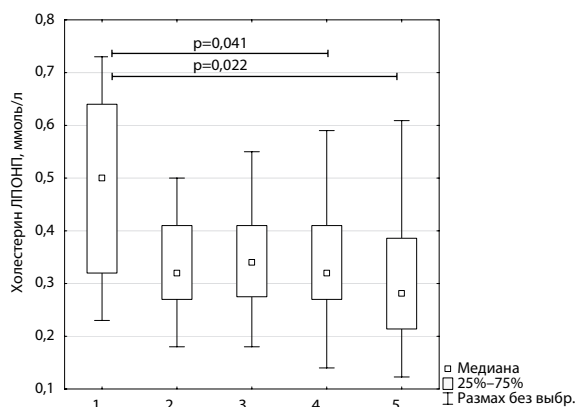


Рис. 4. Уровни ХС-ЛПОНП в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 4. LDL-C levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

В результате попарного сравнения показателей HbA1c в исследуемых группах с помощью критерия Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони ($p_0=0,005$) установлено, что пациенты с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза имели тенденцию к более высоким уровням HbA1c (8,90 (8,30; 11,70) %), чем дети с СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %), и статистически значимо более высокие показатели по сравнению со здоровыми сверстниками (5,30 (5,20; 5,50) %) (рис. 5).

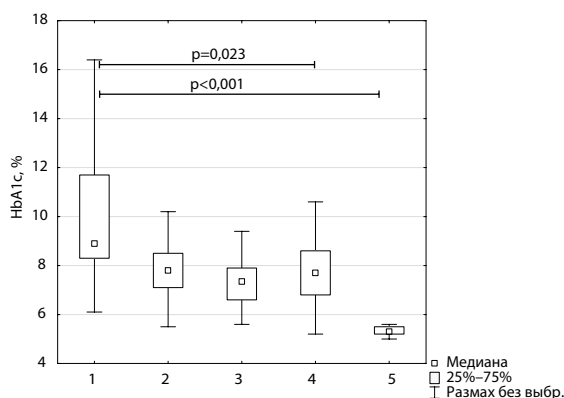


Рис. 5. Уровни HbA1c в исследуемых группах: 1 – АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза; 2 – АПС 3а типа на фоне компенсации тиреоидного статуса; 3 – АПС 3а типа без нарушения тиреоидной функции; 4 – СД 1-го типа; 5 – группа контроля
Fig. 5. HbA1c levels in the study groups: 1 – APS type 3a with decompensated hypothyroidism; 2 – APS type 3a with compensation of the thyroid status; 3 – APS type 3a with unimpaired thyroid function; 4 – T1D; 5 – control group

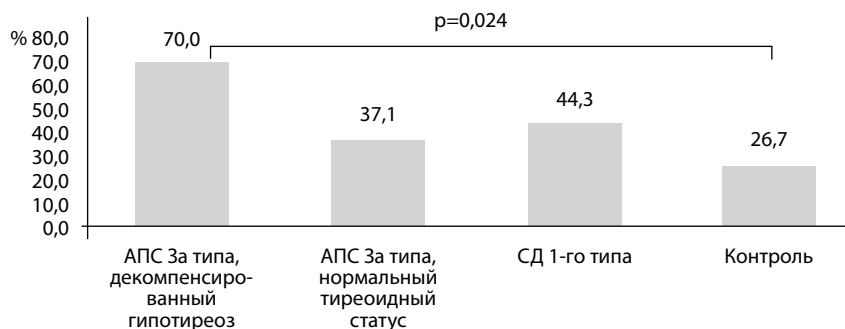


Рис. 6. Доля пациентов в исследуемых группах с содержанием ХС-ЛПНП в сыворотке крови >2,6 ммоль/л

Fig. 6. Share of the study groups patients with serum LDL-C levels >2.6 mmol/l

При объединении 2-й и 3-й подгрупп с АПС 3а типа отмечена тенденция в различиях HbA1c между детьми с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом (7,40 (7,00; 8,45) %) и пациентами с декомпенсированным гипотиреозом ($p=0,043$ при $p_0=0,008$).

Выявлена большая распространенность содержания в сыворотке крови ХС-ЛПНП, превышающего целевой диапазон (>2,6 ммоль/л), у пациентов с АПС 3а типа с гипотиреозом в стадии декомпенсации по сравнению с контролем ($F_{дв}=0,15$, $p=0,024$, ОШ=6,42 (1,33–31,03)) (рис. 6).

Зарегистрирована большая частота содержания в сыворотке крови триглицеридов выше оптимального диапазона (>1,1 ммоль/л) у пациентов с АПС 3а типа с декомпенсацией гипотиреоза в сравнении со сверстниками с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом ($F_{дв}=0,14$, $p=0,018$, ОШ=7,00 (1,48–33,11)), с изолированным СД 1-го типа ($F_{дв}=0,10$, $p=0,008$, ОШ=7,27 (1,81–29,22)) и контролем ($F_{дв}=0,14$, $p=0,029$, ОШ=6,50 (1,28–33,05)) (рис. 7).

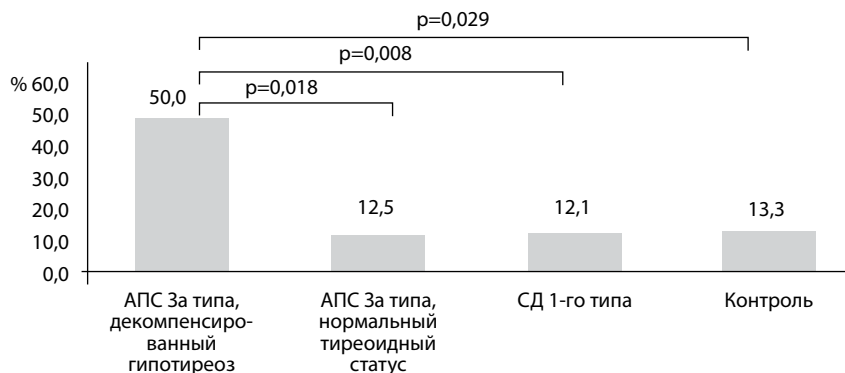


Рис. 7. Доля пациентов в исследуемых группах с содержанием триглицеридов в сыворотке крови >1,1 ммоль/л

Fig. 7. Share of the study groups patients with serum triglyceride levels >1.1 mmol/l

Полученные результаты показывают тесную взаимосвязь тиреоидного статуса, углеводного и липидного обмена у детей с СД 1-го типа, что определяет необходимость раннего выявления и лечения аутоиммунных тиреопатий для компенсации заболевания и профилактики дислипидемии.

■ ВЫВОДЫ

1. В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа обнаружена прямая корреляция уровня ТТГ с концентрацией триглицеридов, ХС-ЛПОНП и коэффициентом атерогенности. Независимым фактором, ассоциированным с показателями липидного профиля у детей с СД 1-го типа, являлся уровень HbA1c.
2. У детей с сочетанной аутоиммунной патологией отмечено более низкое содержание 25(ОН)D по сравнению с группой контроля ($p=0,026$). Среди детей с АПС 3а типа с тяжелым дефицитом витамина D зарегистрирована большая распространенность декомпенсации углеводного обмена по сравнению с пациентами, имеющими уровень 25(ОН)D >10 нг/мл ($F_{дв}=0,14$, $p=0,016$). В общей группе пациентов с СД 1-го типа и АПС 3а типа отмечена обратная корреляция уровня 25(ОН)D и титра антител к ТПО ($r=-0,18$, $p=0,029$).
3. Выявлена тенденция к более высоким показателям HbA1c у пациентов с АПС 3а типа на фоне декомпенсации гипотиреоза (8,90 (8,30; 11,70) %) по сравнению с детьми с АПС 3а типа в состоянии эутиреоза (7,40 (7,00; 8,45) %, $p=0,043$ при $p_0=0,008$) и СД 1-го типа (7,70 (6,80; 8,80) %, $p=0,023$ при $p_0=0,005$).
4. На фоне декомпенсации гипотиреоза у пациентов с АПС 3а типа установлена большая распространенность содержания в сыворотке крови триглицеридов $>1,1$ ммоль/л по сравнению с пациентами с АПС 3а типа с нормальным тиреоидным статусом ($p=0,018$, ОШ=7,00 (1,48–33,11)), с изолированным СД 1-го типа (ОШ=7,27 (1,81–29,22), $p=0,008$) и контролем ($p=0,029$, ОШ=6,50 (1,28–33,05)); уровня ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л по сравнению с контролем (ОШ=6,42 (1,33–31,03), $p=0,024$) (IIb тип дислипидемии по Фредриксону).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:163–S182. doi: 10.2337/dc20-S013
2. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018 11;392:477–486. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
3. Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):809–820. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30035-4
4. Gourgari E, Stafford JM, D'Agostino R Jr, et al. The association of low-density lipoprotein cholesterol with elevated arterial stiffness in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: the search for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):863–870. doi: 10.1111/pedi.13021
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
6. Hirano T, Satoh N, Ito Y. Specific increase in small dense low-density lipoprotein-cholesterol levels beyond triglycerides in patients with diabetes: implications for cardiovascular risk of MAFLD. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31(1):36–47. doi: 10.5551/jat.64271
7. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1432–1450. doi: 10.1111/pedi.13444
8. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 14. Children and adolescents: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:230–253. doi: 10.2337/dc23-S014
9. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*. 2022;2(1):1–130.

10. Vukovic R, Zeljkovic A, Bufan B, et al. Hashimoto thyroiditis and dyslipidemia in childhood: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:868. doi: 10.3389/fendo.2019.00868
11. Łukawska-Tataczuk MM, Zieliński J, Franek E, et al. Is thyroid autoimmunity associated with subclinical atherosclerosis in young women with type 1 diabetes mellitus? *Endokrynol Pol*. 2022;73(2):301–308. doi: 10.5603/EPa.2022.0018
12. Neubauer-Geryk J, Wielicka M, Kozera G, et al. Common carotid pulsatility is deteriorated by autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus – A pilot study. *Physiol Rep*. 2020;8(15):e14518. doi: 10.14814/phy2.14518
13. Glowinska-Olszewska B, Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, et al. Does Hashimoto's thyroiditis increase the risk of cardiovascular disease in young type 1 diabetic patients? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:431. doi: 10.3389/fendo.2020.00431
14. Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocr Connect*. 2022;11(2):e210002. doi: 10.1530/EC-21-0002
15. Bojanin D, Milenkovic T, Vekic J, et al. Effects of co-existing autoimmune diseases on serum lipids and lipoprotein subclasses profile in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2018;54:11–17. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.026
16. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, et al. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3–4):275–8. doi: 10.1515/jpem-2013-0455
17. Rivera-Hernández A, Rojas-Martínez R, Mendoza-Zubieta V, et al. Effect of the normalization of TSH and free T4 on lipid profile in a pediatric population with primary hypothyroidism. *Andes Pediatr*. 2021;92(1):59–66. English, Spanish. doi: 10.32641/andespediatr.v92i1.2614
18. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):11–19. doi: 10.1530/EJE-15-0833
19. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with Type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3559–3566. doi: 10.1093/eurheartj/ehz114
20. Vergès B. Dyslipidemia in type 1 diabetes: a masked danger. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):422–434. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.015
21. Silverio RNC, de Aquino Lacerda EM, Fortins RF, et al. Predictive factors of non-HDL cholesterol in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:9–16. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.005
22. Elhabashy SA, Sherif EMM, Salah NY, et al. Youssef DAH. Uncontrolled type 1 diabetes among Egyptian adolescents; risk determinants and clinical outcomes. *Diabetes Epidemiol Manage*. 2022;6:100051. doi: 10.1016/j.deman.2022.100051
23. Selvaraj M, Prasad HK, White S, et al. Prevalence and determinants of occurrence of dyslipidemia in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Pediatr*. 2023;90(2):118–123. doi: 10.1007/s12098-022-04130-2
24. Stankute I, Dobrovolskiene R, Danyte E, et al. Factors affecting cardiovascular risk in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9134280. doi: 10.1155/2019/9134280

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.013>



Порецкова Г.Ю., Тяжева А.А. ✉, Плахотникова С.В., Баринов И.В.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Скрининговая оценка состояния здоровья подростков и молодых взрослых при помощи аналитического программно-аппаратного комплекса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Порецкова Г.Ю. – концепция, дизайн исследования, редактирование текста статьи; Тяжева А.А. – обзор литературы по проблеме, обработка полученных результатов; Плахотникова С.В. – набор материала, структурирование статьи; Баринов И.В. – практическая часть работы.

Для цитирования: Порецкова Г.Ю., Тяжева А.А., Плахотникова С.В., Баринов И.В. Скрининговая оценка состояния здоровья подростков и молодых взрослых при помощи аналитического программно-аппаратного комплекса. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):371–381. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.013>

Подана: 29.09.2024

Принята: 25.04.2025

Контакты: a.a.tyazheva@samsmu.ru

Резюме

Введение. Процесс медицинского скрининга молодых пациентов сопровождается объективными проблемами, которые могут снизить его эффективность. К ним относятся ограничения во времени врачебного приема, доступность точных и удобных диагностических медицинских приборов и аппаратных комплексов.

Цель. Оценить состояние основных конституциональных и физиологических параметров здоровья подростков и молодых взрослых в ходе скринингового профилактического обследования при помощи аналитического программно-аппаратного комплекса (АПАК).

Материалы и методы. В исследование включили 188 человек. Возраст обследуемых колебался от 14 до 23 (медиана – 16) лет. В ходе профилактического осмотра у подростков и молодых взрослых измерялись антропометрические показатели, температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, сатурация кислорода и функция внешнего дыхания. Для анализа и визуализации данных использовались методы описательной статистики при помощи программного обеспечения R studio и языка программирования R, версия 4.3.1.

Результаты. Лица женского пола закономерно имели меньшие антропометрические показатели роста и веса, но значимо не отличались по распределению индекса массы тела от обследуемых мужского пола. Одновременно у девочек и девушек отмечались более низкие значения артериального давления и параметров функции внешнего дыхания, что можно объяснить их конституциональными данными. В общей группе у 39 (20,7%) обследуемых были выявлены отклонения в параметрах здоровья, которые соответствовали критериям стандартных выбросов в данных, у 18 (9,5%) – критериям экстремальных выбросов. Главным образом эти отклонения были связаны с показателями функции внешнего дыхания. Например, частота снижения

индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) менее 70 составила 6,3% и примерно соответствовала частоте обоих типов выбросов для данного параметра (8,5%).

Заключение. Комплекс АПАК позволяет эффективно и точно оценивать основные физиологические параметры здоровья подростков и молодых взрослых в ходе скринингового профилактического осмотра. Подростки и молодые люди, у которых были выявлены отклонения в распределении значений физиологических показателей в виде статистических выбросов, могут быть помещены в группы риска для повторного или углубленного обследования на предмет возможных проблем со здоровьем.

Ключевые слова: подростки, аппаратные комплексы, профилактика, диспансеризация, цифровые технологии

Poretskova G., Tyazheva A. ✉, Plakhotnikova S., Barinov I.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Assessing Adolescents and Young Adults' Health Using Analytical Hardware and Software

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Poretskova G. – research concept, research design, text editing; Tyazheva A. – relevant literature review, obtained results processing; Plakhotnikova S. – materials collecting, article structuring; Barinov I. – practical part of the work.

For citation: Poretskova G., Tyazheva A., Plakhotnikova S., Barinov I. Assessing Adolescents and Young Adults' Health Using Analytical Hardware and Software. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):371–381. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.013>

Submitted: 29.09.2024

Accepted: 25.04.2025

Contacts: a.a.tyazheva@samsmu.ru

Abstract

Introduction. Medical screening of young patients faces some objective challenges that can make it less effective. These include time limits for medical appointments and access to reliable and convenient diagnostic medical devices and hardware systems.

Purpose. To assess constitutional and physiological health status of adolescents and young adults by using an analytical software and hardware system ("АПАК") during a comprehensive preventive screening examination.

Materials and methods. The study included 188 participants. The age of the participants ranged from 14 to 23 years (with median 16). During the preventive examination of adolescents and young adults, the following parameters were measured: anthropometric measurements, body temperature, blood pressure, heart rate, oxygen saturation, and external respiratory function. Descriptive statistics methods were used for data analysis and visualization using R Studio software and the R programming language, version 4.3.1.

Results. The female participants exhibited inherently lower anthropometric measurements of height and weight, yet did not differ significantly from the male participants in the distribution of body mass index. Conversely, the female adolescents and young adults demonstrated lower values of arterial blood pressure and parameters of pulmonary function, which can be attributed to their constitutional features. Overall, 39 (20.7%)

of the participants exhibited deviations in health parameters that corresponded to the criteria for standard outliers within the data set, while 18 (9.5%) participants displayed deviations meeting the criteria for extreme outliers. These deviations were predominantly associated with the indicators of pulmonary function. For instance, the frequency in the Tiffeneau index (FEV1/FVC ratio) decrease of below 70% was 6.3%, which approximately corresponded to the frequency of both types of outliers for this parameter (8.5%).

Conclusion. The "APAC" system enables effective and accurate assessment of the main constitutional and physiological health parameters in adolescents and young adults during preventive screening examinations. Adolescents and young adults who were found to have deviations in physiological indicators distribution in the form of statistical outliers could be stratified into risk groups for repeated or in-depth examinations to check potential health issues.

Keywords: adolescents, hardware systems, preventive examination, medical examination, digital technologies

■ ВВЕДЕНИЕ

Оценка состояния здоровья подростков и взрослых людей молодого возраста – сложная задача. Как правило, подросток, не имеющий каких-либо медицинских жалоб, не является инициатором консультации или не согласен с необходимостью ее проведения. Консультация может быть необходима или не нужна совсем в зависимости от серьезности проблемы или ее отсутствия. Молодые люди, как правило, могут описывать характер своих симптомов, но они не всегда четко сообщают о времени их возникновения, продолжительности существующих проблем и другие детали, касающиеся здоровья, не придавая им большого значения [1].

Процесс медицинского скрининга молодых пациентов сопровождается объективными проблемами, которые могут снизить его эффективность [2]. Например, подростки часто обеспокоены сохранением конфиденциальности информации о своем здоровье, особенно по вопросам, вызывающим у них стыд или представляющим их в невыгодном свете. Это беспокойство может помешать им быть максимально открытыми во время обследования или даже побудить отказаться от него – проблема конфиденциальности. Этот дискомфорт может привести к занижению значимости симптомов и неготовности участвовать в процессах скрининга [3, 4].

Врачи первичного звена нередко испытывают временные ограничения, что может сказаться на достоверности и объективности медицинских осмотров [5, 6]. Также некоторые медицинские работники имеют недостаток подготовки или знаний о том, как эффективно проводить обследование на определенные патологические состояния, что ведет к упущенным возможностям ранней диагностики и медицинского вмешательства. Рекомендации по скринингу в разных медицинских организациях могут различаться, что вносит путаницу как среди врачей, так и среди пациентов относительно необходимых обследований и приводит к неназначению важных диагностических тестов или проведению ненужных. Кроме того, во многих клиниках ограничена доступность современных медицинских ресурсов, включая диагностические медицинские приборы и аппаратные комплексы, что мешает возможности проведения полноценных и качественных

профилактических осмотров. Данная проблема особенно актуальна для далеких районов, где медицинские учреждения часто испытывают дефицит в лечебно-диагностическом оборудовании [7].

В связи с этим клинические обследования подростков и молодых взрослых требуют от медицинских специалистов проницательности, добросовестности и профессионализма при сборе информации из различных источников – от самого пациента, его родителей или других членов семьи. В ходе этого процесса неизбежны расхождения в данных, а получение объективной и максимально точной информации о здоровье обследуемого является обязательным условием правильной диагностики и лечения [1].

Существующие программы медицинского обследования обычно включают в себя лабораторные тесты, такие как анализы крови и мочи, а также рентгенологические обследования. Однако большинство из них не имеют доказательной базы, основанной на популяционных данных или контролируемых исследованиях. В развитых странах лабораторные тесты используются весьма избирательно, в основном для первичной профилактики отдельных заболеваний и улучшения здоровья с помощью профилактических рекомендаций. Тем не менее данные профилактические методы далеко не совершенны, так как в последние годы продолжается неуклонный рост соматических заболеваний среди подростков и молодых взрослых, связанный с неправильным образом жизни и вредными привычками [8, 9].

Устранение названных выше барьеров профилактического обследования молодого населения имеет решающее значение для улучшения здоровья нации в целом. Эффективный скрининг – основа раннего выявления потенциально опасных соматических заболеваний, которые все больше распространены среди подростков и молодых людей. Одним из решений указанных проблем является совершенствование цифровых аппаратно-диагностических приборов с акцентом на их мобильность, информативность и функциональность. Использование автоматических поликлинических комплексов с функциями передачи данных позволяет повысить оперативность принятия врачебных решений при проведении профилактических осмотров за счет полноты и корректности данных, полученных в ходе осмотра, снижения количества возможных ошибок при измерении объективных показателей здоровья. Кроме того, за счет сокращения времени обследования пациента облегчается работа врача, особенно в ходе массовых профилактических осмотров [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние основных конституциональных и физиологических параметров здоровья подростков и молодых взрослых в ходе скринингового профилактического обследования при помощи аналитического программно-аппаратного комплекса (АПАК) [11].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование подростков и молодых взрослых проводилось среди учащихся школьных учреждений и вузов. Согласно классификации ВОЗ, мы использовали термин «подросток» для людей в возрасте от 13 до 18 лет, а «молодой взрослый» – для возраста от 18 до 44 лет [12].

В исследование включили 188 человек с соотношением 106 (56%) / 82 (44%) с преобладанием лиц женского пола. Возраст обследуемых колебался от 14 до 23 (медиана – 16) лет.

В ходе профилактического осмотра измерялись рост в см, вес в кг, индекс массы тела (ИМТ), температура тела в °С, измеренная накожным датчиком (Т), уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) в мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) в минуту и сатурация кислорода при дыхании воздухом (САТ) в %. Оценка антропометрических показателей проводилась методом сигмальных отклонений с использованием таблиц соотношений веса и возраста, рекомендованных ВОЗ [13]. Оценка показателей артериального давления для врача является ресурсозатратной процедурой, поскольку нормативы систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления определяются центильным методом с обязательной оценкой на первом этапе перцентиля роста ребенка, безусловно, использование АПАК позволяет ускорить этот процесс, поскольку в автоматическом режиме определяются индивидуальная норма.

Также мы оценили показатели функции внешнего дыхания: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в литрах, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в литрах, пиковую объемную скорость выдоха (ПОСвыд) в литр/с, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС50) в литр/с, максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС75) в литр/с и среднюю объемную скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС25–75) в литр/с.

Для описания распределения количественных переменных применяли оценку их медианы, межквартильного размаха (Q1-Q3) и вычисление модифицированной Z-оценки, категориальных – расчет пропорций. Модифицированная Z-оценка рассчитывалась по формуле:

$$0,6745 \times (X - \text{медиана}) / \text{MAD},$$

где X – значение переменной;

MAD – медиана абсолютных отклонений от медианы для данного значения X.

Визуализация дисперсии количественных переменных выполнялась путем построения гистограмм размаха типа «ящик с усами» и столбиковых гистограмм с наложением кривой плотности. Сравнение распределений количественных признаков в независимых группах проводили при помощи непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни, категориальных признаков – при помощи теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Корреляцию признаков выявляли путем расчета коэффициентов корреляции по методу Спирмена (r_s) с построением тепловой корреляционной матрицы и графиков рассеяния.

Для выявления отклонений от физиологических норм использовали два основных подхода. Первый – стандартный, основывался на сравнении результатов измерений с общеизвестными референсными и пороговыми значениями, по которым принято отличать «норму» и «патологию». Второй – статистический, когда за потенциальное отклонение принимали выбросы в данных при допущении того, что они не были связаны с ошибкой измерения. Стандартные выбросы – значения,

выходящие за пределы 1,5 межквартильного размаха, экстремальные выбросы – значения модифицированной Z-оценки меньше –3,5 или больше 3,5. Поиск отклонений по известным референсным значениям применили только для нескольких параметров: ЧСС (референс 60–90 ударов в мин.), САД (референс 90–139 мм рт. ст.). Также при значении ИМТ ≥ 25 мы регистрировали избыточный вес обследуемого, при ИМТ ≥ 30 – ожирение, а при индексе Тиффно $< 70\%$ – нарушение дыхания по обструктивному типу.

Статистический анализ выполнялся при помощи программного обеспечения R studio и языка программирования R, версия 4.3.1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика обследуемых подростков и молодых людей представлена в табл. 1, сравнение скрининговых показателей в зависимости от пола – в табл. 2.

Как видно из табл. 2, лица женского пола закономерно имели меньшие антропометрические показатели роста и веса, но значимо не отличались по распределению ИМТ от обследуемых мужского пола. Одновременно у девочек и девушек отмечались более низкие значения САД и параметров функции внешнего дыхания, что можно объяснить их более скромными конституциональными данными. Выявление легко объяснимых половых отличий по различным показателям здоровья подтвердило корректность проведенных измерений с помощью комплекса АПАК. Следующей

Таблица 1
Общая характеристика подростков и молодых людей, прошедших обследование с помощью АПАК
Table 1
Characteristics of adolescents and young adults included in the study

Характеристика	N=188*
Мужской/женский пол	82 (44%) / 106 (56%)
Возраст, лет	16 (16–20)
Рост	170 (163–177)
Вес	61 (54–72)
ИМТ	21,6 (18,6–24)
Т	35,1 (34,1–35,9)
САД	116 (106–124)
ДАД	71 (65–75)
ЧСС	82 (75–94)
САТ	98 (97–99)
фЖЕЛ	3,20 (2,65–3,80)
ОФВ1	2,97 (2,38–3,50)
ПОСвыд	5,89 (4,23–7,27)
ОФВ1/фЖЕЛ	98 (91–100)
МОС25	5,20 (3,78–6,42)
МОС50	4,28 (3,38–5,07)
МОС75	2,79 (2,07–3,61)
СОС25–75	4,16 (3,12–5,06)

Примечание: * N (%), медиана (Q1-Q3).

Таблица 2
Сравнительная характеристика подростков и молодых людей, прошедших обследование с помощью АПАК, в зависимости от пола
Table 2
Gender-specific characteristics of adolescents and young adults

Показатель	N	Женский пол, N=106*	Мужской пол, N=82*	p-уровень**
Возраст	188	16 (16–20)	16 (16–20)	>0,9
Рост	188	164 (160–170)	178 (173–182)	<0,001
Вес	188	57 (52–64)	68 (59–76)	<0,001
ИМТ	188	21,2 (18,6–24,0)	22,0 (18,7–24,3)	0,4
Т	188	35,10 (34,10–35,90)	35,40 (34,30–36)	0,2
САД	188	110 (104–120)	120 (115–132)	<0,001
ДАД	188	71 (66–74)	71 (65–76)	0,5
ЧСС	188	88 (77–96)	81 (73–94)	0,2
САТ	188	98 (98–99)	98 (97–98,75)	0,001
фЖЕЛ	188	2,78 (2,27–3,16)	3,83 (3,48–4,60)	<0,001
ОФВ1	188	2,62 (2,10–2,97)	3,50 (3,06–4,11)	<0,001
ПОСвйд	188	4,91 (3,48–6,16)	7,11 (5,61–8,23)	<0,001
ОФВ1/фЖЕЛ	188	98 (91–100)	98 (90–100)	0,8
МОС25	188	4,58 (3,51–5,61)	6,07 (5,15–7,21)	<0,001
МОС50	188	3,83 (2,95–4,46)	4,66 (4,03–6,12)	<0,001
МОС75	188	2,59 (1,89–3,17)	3,39 (2,48–3,91)	<0,001
СОС25–75	188	3,73 (2,87–4,41)	4,68 (3,85–5,67)	<0,001

Примечания: * медиана (Q1-Q3), ** критерий Уилкоксона – Манна – Уитни.

задачей являлся поиск ассоциативных взаимосвязей между различными показателями здоровья и отклонений в распределении их значений для скрининга возможных патологических состояний среди обследуемых.

Для выявления возможных физиологических и патологических взаимосвязей между переменными мы выполнили корреляционный анализ по методу Спирмена (рис. 1). Наибольшая корреляция отмечена между весом обследуемых и их ИМТ ($r_s=0,82$), так как последний является производной функцией и равен: вес (кг) разделить на рост (метр²). Выявлена сильная корреляция между Т и возрастом ($r_s=0,75$), что также может быть объяснено физиологическими причинами (рис. 2). Другие ассоциации между параметрами здоровья не были выявлены.

У 33 (17,5%) обследуемых обнаружен повышенный ИМТ (≥ 25), а у 9 (4,7%) – ожирение (ИМТ ≥ 30). Статистически значимых отличий по наличию избыточного веса (ИМТ ≥ 25) среди обследуемых разного пола не выявлено ($\chi^2=0,66$, $p=0,415$). Брадикардия (ЧСС < 60) зарегистрирована у 3 (1,5%) обследуемых, тахикардия (ЧСС > 90) – у 65 (34,5%), что отчасти можно объяснить волнением участников скрининга во время проводимого профилактического осмотра. Склонность к гипотонии (САД < 90) диагностирована у 2 (1%) прошедших обследование, а артериальная гипертензия (САД ≥ 140) во время осмотра выявлена у 9 (4,7%) человек. Снижение индекса Тиффно обнаружили у 12 (6,3%) обследуемых.

Для выявления потенциальных отклонений в здоровье для всех измеряемых при помощи АПАК количественных параметров мы рассчитали полуторный

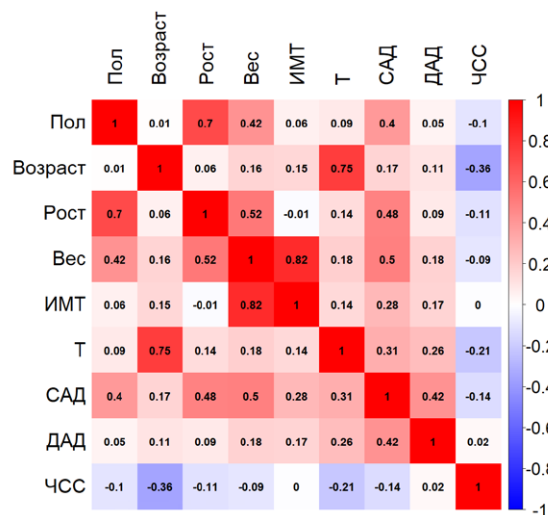


Рис. 1. Тепловая корреляционная матрица конституционных параметров и показателей здоровья, измеренных при помощи АПАК
Fig. 1. Correlation matrix with heatmap of constitutional parameters and health indicators

межквартильный размах, модифицированную Z-оценку и вычислили процент выбросов по обоим из указанных методов (табл. 3).

В целом у 39 (20,7%) обследуемых были выявлены отклонения в параметрах здоровья, которые соответствовали критериям стандартных выбросов в данных, у 18 (9,5%) – критериям экстремальных выбросов. Визуализация распределения данных и выбросов в группах обследуемых на примере ДАД и индекса Тиффно представлена на рис. 3.

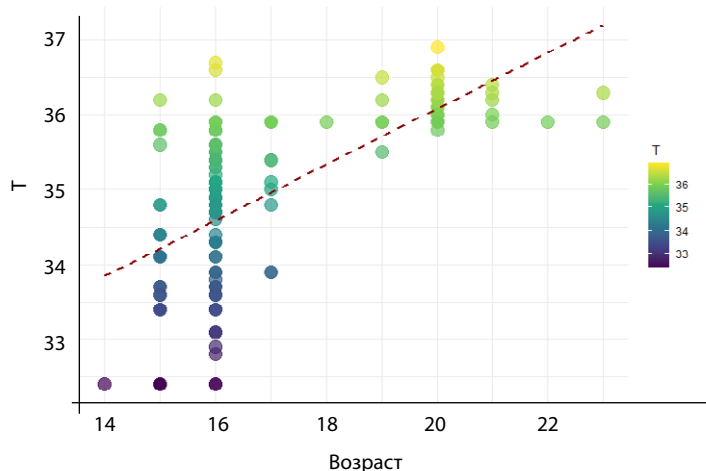


Рис. 2. График рассеяния корреляционной взаимосвязи между Т и возрастом
Fig. 2. Scatter plot of the correlation between T and age

Таблица 3
Частота выбросов в количественных параметрах здоровья, измеренных при помощи АПАК
Table 3
Outliers rate in quantitative health parameters

Характеристика	Выбросы	
	Стандартные (N, %)	Экстремальные (N, %)
Т	0 (0)	0 (0)
САД	4 (2,1)	0 (0)
ДАД	7 (3,7)	2 (1)
ЧСС	4 (2,1)	0 (0)
САТ	4 (2,1)	0 (0)
фЖЕЛ	5 (2,6)	0 (0)
ОФВ1	5 (2,6)	0 (0)
ПОСвыд	0 (0)	0 (0)
ОФВ1/фЖЕЛ	16 (8,5)	16 (8,5)
МОС25	0 (0)	0 (0)
МОС50	5 (2,6)	0 (0)
МОС75	2 (1)	0 (0)
СОС25–75	1 (0,5)	0 (0)
Сумма выбросов	47 (1,9)	18 (0,6)

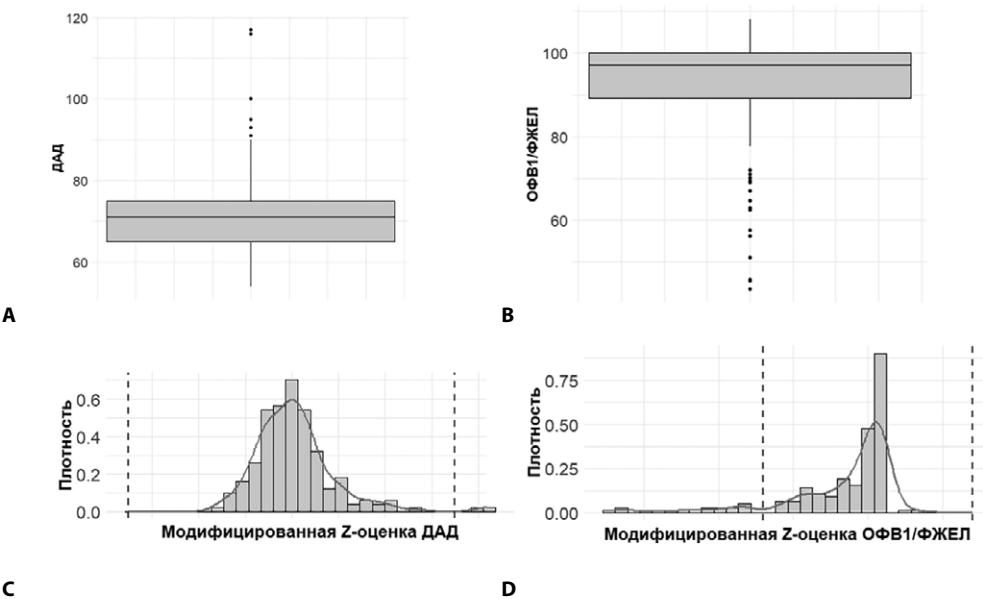


Рис. 3. Диаграммы распределения значений ДАД и ОФВ1/ФЖЕЛ, измеренных при помощи АПАК

Примечание: точки на графиках показывают стандартные выбросы, С и D – гистограммы с наложением кривой плотности для ДАД и индекса Тиффно (пунктирные линии показывают пороговые значения –3,5 и 3,5 Z-оценок).

Fig. 3. Distribution diagrams of diastolic blood pressure (DBP) and FEV1/FVC

Информация, отображаемая на графиках (рис. 3), демонстрирует часть функционала программного обеспечения АПАК и помогает оператору комплекса, врачу и исследователям объективно оценивать общую картину здоровья участников обследования. Отклонения показателей здоровья за пределы пороговых значений Z-оценок могут указывать на наличие патологических состояний или заболеваний у обследуемых. В данном примере постулируется статистический подход в поиске клинически значимых отклонений в состоянии здоровья, который может применяться в отсутствие четких референсных критериев или совместно с ними. Лица, попавшие в данную группу, могут быть приглашены на повторное и/или углубленное обследование, в том числе к конкретному врачу-специалисту.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведено скрининговое обследование физиологических параметров подростков и молодых взрослых в возрасте от 14 до 23 лет при помощи АПАК с целью оценки диагностических возможностей такого подхода в выявлении лиц, находящихся в группе риска или имеющих проблемы со здоровьем. Мы обнаружили, что девочки и девушки имели меньшие показатели роста и веса по сравнению с обследуемыми мужского пола и, как следствие, более низкие параметры, характеризующие их функцию внешнего дыхания. Найденные закономерные половые различия подтверждают корректность измерений, проведенных при помощи АПАК.

Наша научная гипотеза заключалась в том, что для выявления потенциальных признаков наличия той или иной патологии помимо ориентирования на известные и общепринятые пороговые и референсные значения можно использовать статистические отклонения в распределении данных. С этой целью мы проверяли информативность стандартных и экстремальных статистических выбросов. Общепринятые пороговые значения могут быть скомпрометированы волнением молодых участников профилактических осмотров, а также их популяционными особенностями. Например, частота тахикардии (ЧСС >90 сокращений сердца в мин.) составила 34,5% среди всех обследуемых, но только 2,1% имели отклонения в ЧСС, превышающие 1,5 межквартильный размах распределения данного показателя. Экстремальные выбросы не были обнаружены. Похожая картина наблюдалась при оценке САД. Артериальная гипертензия (САД >140 мм рт. ст.) зарегистрирована почти у 5% обследуемых, однако стандартные и экстремальные статистические отклонения во всей группе составили 2% и 0% соответственно. С другой стороны, некоторые отклонения в показателях здоровья подтверждались статистическим анализом и не могли быть объяснены физиологическими причинами. Например, частота снижения индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) менее 70 составила 6,3% и примерно соответствовала частоте обоих типов выбросов для данного параметра функции внешнего дыхания (8,5%).

Скрининговая оценка параметров здоровья больших групп населения, разделенных по возрастным категориям, позволяет получить распределения данных, которые можно подвергнуть статистическому анализу с целью выявления внутригрупповых девиаций. В качестве критериев отклонений можно использовать стандартные и экстремальные выбросы, клиническую значимость которых еще предстоит сравнить и уточнить в новых исследованиях. Очевидно, что стандартные выбросы обладают большей чувствительностью, но меньшей специфичностью по отношению к экстремальным в решении задачи выявления той или иной патологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс АПАК позволяет эффективно оценивать основные физиологические параметры здоровья подростков и молодых взрослых в ходе скринингового профилактического осмотра. Особенностью данного подхода является накопление цифровой базы данных с возможностью ее последующего наглядного статистического анализа после завершения обследования. По результатам анализа могут быть выявлены категории лиц, показатели здоровья которых значимо отклоняются от общепопуляционных. Подростки и молодые люди, у которых были выявлены отклонения в распределении значений физиологических показателей, считаются группой риска и должны быть приглашены для повторного или углубленного обследования на предмет возможных проблем со здоровьем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Srinath S., Jacob P., Sharma E., Gautam A. Clinical practice guidelines for assessment of children and adolescents. *Indian Journal of Psychiatry*. 2019; 61(Suppl 2):158–175. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_580_18
2. Davis M., Hoskins K., Phan M., et al. Screening adolescents for sensitive health topics in primary care: a scoping review. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2022;70(5):706–713. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.10.028
3. Poreckova G., Tyazheva A., Rapoport I., Voronina E. Modern trends in the violation of the health of school-age children in Samara. *Nauka i innovacii v medicine*. 2019;4(1):58–62. (in Russian)
4. Webb M.J., Kauer S.D., Ozer E.M., et al. Does screening for and intervening with multiple health compromising behaviours and mental health disorders amongst young people attending primary care improve health outcomes? A systematic review. *BMC Family Practice*. 2016;17(1):104. doi: 10.1186/s12875-016-0504-1
5. Pitre C., Pettit K., Ladd L., et al. Physician time management. *MedEdPORTAL: the Journal of Teaching and Learning Resources*. 2018;14:10681. doi: 10.15766/mep_2374-8265.10681
6. Nguyen M.-L.T., Honcharov V., Ballard D., et al. Primary care physicians' experiences with and adaptations to time constraints. *JAMA Network Open*. 2024;7(4):e248827. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8827
7. Kalashnikov K. Quality and access to health care for population (regional aspect). *Problems of Territory's Development*. 2023;27(4):113–128 (in Russian)
8. Akseer N., Mehta S., Wigle J., et al. Non-communicable diseases among adolescents: current status, determinants, interventions and policies. *BMC Public Health*. 2020;20:1908. doi: 10.1186/s12889-020-09988-5
9. Armocida B., Monasta L., Sawyer S., et al. Burden of non-communicable diseases among adolescents aged 10–24 years in the EU, 1990–2019: a systematic analysis of the Global Burden of Diseases Study 2019. *The Lancet. Child & Adolescent Health*. 2022;6(6):367–383. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00073-6
10. Poretskova G., Tyazheva A., Plakhotnikova S., et al. Possible applications of digital technologies in the preventive examination of schoolchildren in Samara. *Medical doctor and information technology*. 2023;3:84–92. doi: 10.25881/18110193_2023_3_84 (in Russian)
11. Poreckova G., Tyazheva A., Santalova G. Certificate of state registration of computer program No. 2023663806 Russian Federation. Program for conducting preventive examinations of children aged 14–17 with automated analysis of results: No. 2023662510: declared 19.06.2023: published 28.06.2023. (In Russ.)
12. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017. doi: 10.14738/assrj.46.2924. doi: 10.14738/assrj.46.2924
13. *Standards of physical development of children*. WHO. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age> (accessed 05.06.2025).



Волосников Д.К.¹ ✉, Киркин В.А.², Сурин В.А.³, Сурина А.А.³, Ушаков М.А.³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

³ Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

Анализ вариабельности сердечного ритма у детей с применением технологий искусственного интеллекта

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Волосников Д.К., Сурина А.А.; анализ и подготовка данных, написание текста – Киркин В.А., Ушаков М.А.; научное редактирование – Волосников Д.К., Сурин В.А.

Для цитирования: Волосников Д.К., Киркин В.А., Сурин В.А., Сурина А.А., Ушаков М.А. Анализ вариабельности сердечного ритма у детей с применением технологий искусственного интеллекта. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):382–389. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.014>

Подана: 29.12.2024

Принята: 22.04.2025

Контакты: dk_vol@mail.ru

Резюме

Введение. С развитием цифровых технологий в медицине внедряются новые методы анализа данных, диагностики, прогноза на основе искусственного интеллекта (ИИ). Ожидается, что применение ИИ в диагностике заболеваний будет расти по мере развития этой области. Нами разработан метод анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) у детей с применением технологий искусственного интеллекта, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688345.

Цель. Разработка модели искусственной нейронной сети для оценки состояния вегетативной нервной системы у детей на основе BCP.

Материалы и методы. В ходе проведения исследования была использована база данных отделения функциональной диагностики Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ), содержащая 1000 электрокардиограмм (ЭКГ) пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, сохраненных в виде XML-файлов в кодировке base64. Каждый файл включал в себя сигналы ЭКГ, информацию об исследовании и пациенте. ЭКГ снималась на аппарате «Реоспектр-3», частота дискретизации аппарата 512 Гц. Для стандартизации данных было принято решение привести время записи ЭКГ для всех пациентов к 300 с. Модель нейронной сети была разработана в популярной среде программирования Visual Studio Code с использованием языка Python 3.11. Для создания и тренировки нейронной сети была выбрана библиотека TensorFlow, которая является одной из самых распространенных и эффективных библиотек для машинного обучения. Кроме того, для упрощения процесса разработки и для обеспечения гибкости в экспериментах был использован интерфейс Keras для TensorFlow. Эти инструменты предоставляют высокую производительность, гибкость и мощные возможности для работы с алгоритмами машинного и глубокого обучения.

Результаты. Полученная модель нейронной сети позволяет решать задачу классификации RR-интервалов с высокой точностью. Матрица ошибок показывает, что погрешность приемлема для решения задачи оценивания состояния вегетативной нервной системы, в том числе при различных заболеваниях у детей, на основе анализа ВСР.

Заключение. С развитием цифровых технологий в медицине внедряются новые методы анализа данных, диагностики, прогноза на основе ИИ. Нами применен и апробирован метод математического анализа ВСР с использованием технологий ИИ. Полученная модель нейронной сети приемлема для решения задачи оценивания вегетативной нервной системы у детей на основе анализа вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: дети, вариабельность сердечного ритма, нейронные сети, искусственный интеллект, машинное обучение

Volosnikov D.¹ ✉, Kirkin V.², Surin V.³, Surina A.³, Ushakov M.³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

³ South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Analysis of Heart Rate Variability in Children Using Artificial Intelligence Technologies

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design of the study – Volosnikov D., Surina A.; data collection and analysis, text writing – Kirkin V., Ushakov M.; scientific editing – Volosnikov D., Surin V.

For citation: Volosnikov D., Kirkin V., Surin V., Surina A., Ushakov M. Analysis of heart rate variability in children using artificial intelligence technologies. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):382–389. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.014>

Submitted: 29.12.2024

Accepted: 22.04.2025

Contacts: dk_vol@mail.ru

Abstract

Introduction. With the development of digital technologies in medicine, new methods of data analysis, diagnostics, and prognosis based on artificial intelligence (AI) are being introduced. It is expected that the use of AI in disease diagnostics will grow as this field develops. We elaborated a method for analyzing heart rate variability in children using artificial intelligence technologies, and received a certificate of state registration of the computer program designed No. 2024688345.

Purpose. To create a model of artificial neural networks for non-invasive diagnostics of cardiovascular diseases in children based on heart rate variability.

Materials and methods. The study used the database of the Functional Diagnostics Department of the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, containing 1000 electrocardiograms (ECG) of patients aged 3 to 17 years, stored as encrypted XML files. Each file included ECG signals, and patient's examination and personal information,

encoded using base64 encoding. ECG was recorded on the Reospect-3 device with sampling frequency of 512 Hz. To standardize the data obtained, it was decided to set the ECG recording time for all patients as 300 s. The neural network model was created in the popular Visual Studio Code programming environment, using Python 3.11 language. To create and train the NN, the TensorFlow library was chosen, which is one of the most common and effective libraries for machine learning. In addition, to simplify the software process and to ensure flexibility in experiments, the Keras interface for TensorFlow was used. These tools provide high performance, flexibility, and powerful capabilities for working with machine and deep learning algorithms.

Results. The obtained neural network model allows resolving the issue of RR-interval classification with high accuracy. The error matrix shows that the error is small enough and acceptable for resolving issues of diagnosing diseases in children based on the analysis of heart rate variability.

Conclusion. Due to advances of digital technologies, new methods of data analysis, diagnostics, and prognosis based on AI are being introduced in medicine. We have applied and tested the method of mathematical analysis of HRV using AI technologies. The resulting neural network model is acceptable for diagnosing diseases in children based on the analysis of heart rate variability.

Keywords: children, heart rate variability, neural networks, artificial intelligence, machine learning

■ ВВЕДЕНИЕ

BCP описывает количество и характеристики колебаний RR-интервалов относительно их среднего значения. Эти колебания представляют собой часть автономного контроля сердца. Записи ЭКГ за короткий период времени в стабильных условиях, а также холтеровские ЭКГ обеспечивают длину цикла RR-интервалов, которые извлекаются и вычисляются. Для описания BCP рассчитываются временные и частотные параметры.

Необходимо правильно выбрать частоту дискретизации. Низкая частота дискретизации может вызвать дрожание в оценке опорной точки зубца R, что значительно меняет спектр. Оптимальный диапазон составляет 250–500 Гц или, возможно, даже выше [1].

BCP имеет значительный потенциал для оценки роли колебаний вегетативной нервной системы у нормальных, здоровых людей и у пациентов с различными сердечно-сосудистыми и заболеваниями других органов и систем. Исследования BCP должны улучшить наше понимание физиологических явлений, действия лекарств и механизмов заболеваний [2].

Существует множество методов анализа BCP, включая линейный, нелинейный, спектральный и фрактальный анализы, выбор метода зависит от целей исследования и особенностей пациента [3].

С развитием цифровых технологий в медицине внедряются новые методы анализа данных, диагностики, прогноза на основе искусственного интеллекта (ИИ). ИИ продемонстрировал значительные перспективы для настоящей и будущей диагностики заболеваний. На данный момент диагностические технологии на базе

искусственного интеллекта могут помочь врачам расшифровывать медицинские изображения, такие как рентгеновские снимки, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, что приводит к более быстрой и точной постановке диагноза [4]. Использование искусственного интеллекта в области медицинской диагностики сейчас находится на зачаточной стадии развития, что требует решения различных технологических, юридических и этических проблем до его комплексного внедрения. Ожидается, что применение ИИ в диагностике заболеваний будет расти по мере развития этой области [5].

Нами применен и апробирован метод математического анализа ВСР с использованием сверточной нейронной сети (СНС).

Предлагаемая СНС преобразует входные данные для извлечения признаков и классификации. Она состоит из входного слоя, 2 сверточных слоев с фильтрами и функцией активации ReLU, слоев подвыборки для уменьшения размерности выходного тензора, слоя преобразования для перехода к полносвязному слою. Последние слои выполняют линейные и нелинейные преобразования для извлечения глобальных признаков и вычисления вероятностей принадлежности входного сигнала к каждому классу [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка модели искусственной нейронной сети для оценки состояния вегетативной нервной системы у детей на основе ВСР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2023–2024 гг. была проведена разработка СНС для оценки состояния вегетативной нервной системы у детей на основе вариабельности сердечного ритма. В ходе проведения исследования была использована база данных отделения функциональной диагностики Челябинской областной детской клинической больницы, содержащая 1000 электрокардиограмм (ЭКГ) пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, сохраненных в XML-файлах в кодировке base64. Каждый файл включал в себя сигналы ЭКГ, информацию об исследовании и пациенте. ЭКГ снималась на аппарате «Рео-спектр-3», частота дискретизации аппарата 512 Гц. Для стандартизации данных было принято решение привести время записи ЭКГ для всех пациентов к 300 с.

Классы заболеваний определялись на основе диагнозов, установленных на основании стационарного обследования детей в условиях ЧОДКБ. Классы заболеваний и их номер представлены в таблице.

Исходные данные были разделены на 3 набора:

- 1) обучающая выборка;
- 2) валидационная выборка;
- 3) тестовая выборка.

Задача оценки состояния вегетативной нервной системы на основе анализа вариабельности сердечного ритма сводится к задаче многоклассовой классификации. Для решения поставленной задачи была разработана архитектура сверточной нейронной сети.

Модель нейронной сети была разработана в популярной среде программирования Visual Studio Code с использованием языка Python 3.11. Для создания и тренировки НС была выбрана библиотека TensorFlow, которая является одной из самых

Классы заболеваний и номер класса
Disease classes and class number

Название класса	Номер класса
Здоровый	0
Врожденные и приобретенные пороки сердца и сосудов	1
Оперированные пороки сердца	2
Кардиомиопатии	3
Воспалительные заболевания сердца	4
Синдром слабости синусового узла	5
Дисфункция синусового узла, синдром вегетососудистой дистонии	6
Головная боль напряжения	7
Эпилепсия	8
Синдром удлиненного QT	9
Экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия	10

распространенных и эффективных библиотек для машинного обучения. Кроме того, для упрощения процесса разработки и обеспечения гибкости в экспериментах был использован интерфейс Keras для TensorFlow. Эти инструменты предоставляют высокую производительность, гибкость и мощные возможности для работы с алгоритмами машинного и глубокого обучения.

TensorFlow является мощным инструментом для работы с алгоритмами машинного и глубокого обучения. Благодаря своей архитектуре, TensorFlow позволяет выполнять вычисления на различных платформах, включая процессоры, графические процессоры и TPU, а также на различных устройствах, от персональных компьютеров (ПК) и мобильных устройств до кластеров серверов, в зависимости от сложности задачи. TensorFlow поддерживает широкий спектр алгоритмов и архитектур нейронных сетей, а также предоставляет набор инструментов и библиотек для облегчения разработки и обучения моделей [7]. Имеется ряд инструментов для конвертирования нейронных сетей, разработанных с помощью TensorFlow, на устройства с поддержкой специализированных нейронных процессоров (NPU).

Keras является популярным интерфейсом для TensorFlow, который предоставляет простой и интуитивно понятный способ разработки и обучения нейронных сетей. Keras позволяет создавать модели нейронных сетей с помощью простых команд Python, без необходимости глубокого понимания архитектуры TensorFlow. Благодаря своей простоте и гибкости, Keras является одним из самых популярных инструментов для разработки нейронных сетей и широко используется в академических исследованиях и промышленных проектах [8]. Keras предоставляет широкий спектр готовых слоев и архитектур нейронных сетей, ряд из которых был использован при проведении текущего исследования. Кроме того, Keras поддерживает различные методы обучения, такие как стохастический градиентный спуск, Adam, RMSprop и другие, а также предоставляет набор инструментов для мониторинга и визуализации процесса обучения. Это позволило выбрать наиболее подходящие инструменты для обучения разработанной СНС, без затрат времени на их реализацию в Python. Инструмент Keras использовался для создания и обучения модели СНС, благодаря чему удалось значительно упростить и ускорить процесс разработки.

Для компиляции и последующего запуска исходного кода необходимы следующие компоненты:

- 1) библиотека Imblearn – для решения проблемы дисбаланса классов;
- 2) библиотека Sklearn – для подсчета метрик;
- 3) библиотека Matplotlib – для построения графиков;
- 4) библиотека Pandas – для сохранения и обработки результатов работы приложения;
- 5) библиотека TensorFlow – для создания модели разработанной сверточной нейронной сети.

Разработанная модель не требует больших вычислительных ресурсов, поэтому обучение велось на ПК с процессором Intel Core i7-7700 и 16 ГБ ОЗУ без использования дополнительного оборудования, такого как графические процессоры (GPU). Производительность системы в единицах измерения FLOPS равна приблизительно 57,6 GFLOPS.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При обучении нейронной сети использовался алгоритм обратного распространения ошибки (BackProp) с методом оптимизации функции потерь Adam с динамическим изменением скорости обучения. Для этого была определена функция – планировщик скорости обучения, уменьшающая скорость обучения в 10 раз после каждой 10-й эпохи. Использование динамического изменения скорости обучения позволило добиться более стабильного и эффективного обучения нейронной сети.

В начале обучения, когда градиент ошибки может быть очень большим, высокая скорость обучения помогает сети быстро приблизиться к оптимальному решению. Однако при дальнейшем обучении, когда градиент ошибки становится меньше, высокая скорость обучения приводит к переобучению сети и ее нестабильной работе на новых данных. Поэтому уменьшение скорости обучения в процессе обучения позволяет избежать переобучения и добиться более стабильной и эффективной работы сети на новых данных.

При обучении нейронной сети также использовался параметр `batch_size`, определяющий количество образцов данных из обучающей выборки, которые будут использоваться для одного шага обучения (одного обновления весов сети). При имеющемся количестве исходных данных применялось значение `batch_size`, равное 64. Это означает, что на каждом шаге обучения сеть будет обрабатывать 64 образца из обучающей выборки и вычислять градиент ошибки для этих образцов. Затем градиент ошибки будет использован для обновления весов сети с помощью метода BackProp. Использование данного параметра позволяет нам уменьшить время обучения сети, так как мы не обновляем веса сети после каждого образца, а только после накопления градиента ошибки для нескольких образцов. Кроме того, использование `batch_size` может повысить стабильность обучения сети, так как мы вычисляем градиент ошибки для нескольких образцов, а не для одного, что может привести к большой нестабильности обучения. Большее число позволит еще больше повысить скорость обучения при повышении вычислительных затрат, однако малое количество исходных данных приводит к ухудшению результата при повышении значения `batch_size` свыше 64.



График изменения функции потерь при обучении СНС
Graph of changes in the loss function during CNN training

В результате обучения нейронной сети для классификации временных рядов на соответствующие классы на 25 эпохах обучения и построения графиков точности и ошибки появилась возможность установить, что предложенная модель успешно обучилась и адаптировалась к данным, которые использовались для ее обучения. Дальнейшее обучение модели нецелесообразно, так как точность на тестовой выборке перестала расти. Это означает что модель начала переобучаться. График обучения представлен на рисунке.

Более того, модель показала высокую устойчивость к шуму и изменениям в данных, что делает ее пригодной для использования в реальных условиях.

После обучения СНС было проведено ее тестирование на отложенной заранее тестовой выборке. В результате получены следующие данные: наивысшая точность модели на валидационной выборке, состоящей из 2656 временных рядов, составила 99,8%, в то время как на тестовой выборке, состоящей из 664 временных рядов, точность составила 92%. Точность вычислена с помощью метрики Accuracy. Кроме того, также вычислены метрики Precision, Recall и F1-score, которые составили 0,92; 0,93 и 0,92 соответственно.

Увеличение количества исходных данных позволит повысить точность классификации. На основании соответствующих исследований [9] и с учетом особенностей решаемой задачи и исходных данных можно предположить, что увеличение количества обследованных пациентов до 10 000 позволит повысить точность модели до 95%.

Таким образом, полученная модель нейронной сети позволяет решать задачу классификации RR-интервалов и приемлема для решения задачи оценки состояния вегетативной нервной системы у детей с различными заболеваниями на основе анализа variability сердечного ритма, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688345 [10]. Модель имеет хороший потенциал для дальнейшего улучшения и оптимизации, что позволит еще более эффективно решать задачи классификации временных рядов. Требованием для этого является увеличение количества исходных данных.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВСР является предметом многочисленных клинических исследований, изучающих широкий спектр кардиологических и некардиологических заболеваний и клинических состояний. Существует множество методов анализа ВСР, включая линейный, нелинейный, спектральный и фрактальный анализы. С развитием цифровых технологий в медицине внедряются новые методы анализа данных, диагностики, прогноза на основе ИИ. Нами применен и апробирован метод математического анализа ВСР с использованием технологий ИИ. Полученная модель нейронной сети приемлема для решения задачи оценки состояния вегетативной нервной системы у детей с различными заболеваниями на основе анализа вариабельности сердечного ритма.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256–62. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8
2. Marek Malik, Thomas Bigger J., John Camm A., et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996 March;17(3):354–381. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868
3. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Journal of Arrhythmology*. 2001;24:65–87. (in Russian)
4. Syed Aijazuddin. Artificial Intelligence in the Diagnosis of Disease: An Analytical Review on the Current Trend in Research Leading to Better Outcomes. *Premier Journal of Artificial Intelligence*. 2024;1:100004. doi: 10.70389/ PJA1.100004
5. Umapathy V, Rajinikanth B S, Samuel Raj R, et al. Perspective of Artificial Intelligence in Disease Diagnosis: A Review of Current and Future Endeavours in the Medical Field. *Cureus*. 2023 September 21;15(9):e45684. doi: 10.7759/cureus.45684
6. Kostina L.N., Gareeva G.A. Neural networks in time series forecasting problems. *Innovative science*. 2015;6:70–73. (in Russian)
7. Schrimpf M. Should I use TensorFlow /USA. Cornell University Library. 2016. P. 23–28. Available at: https://www.researchgate.net/publication/311066950_Should_I_use_TensorFlow.
8. Quinlan J.R. *Programs for Machine Learning*. Elsevier; 2014. 312 p.
9. Barry-Straum J. An Evaluation of Training Size Impact on Validation Accuracy for Optimized Convolutional Neural Networks. *SMU Data Science Review*. 2018;1(4)(Article 12).
10. Certificate of state registration of computer program No. 2024688345. (in Russian)



Кулиева З.М.¹, Рустамова Л.И.² ✉, Бабаева С.Ф.⁴, Алиев М.Г.³, Ибадова Т.И.¹,
Мамедова М.Н.³, Мамедова Н.О.¹

¹ Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени
А. Алиева, Баку, Азербайджан

² Научно-исследовательский институт медицинской профилактики
имени В. Ахундова, Баку, Азербайджан

³ Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

⁴ Университет Одлар Юрду, Баку, Азербайджан

Сравнительная оценка показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кулиева З.М. – концепция и дизайн исследования; Рустамова Л.И. – проведение анализа полученных данных; Бабаева С.Ф. – сбор клинического материала и лабораторная диагностика; Алиев М.Г. – проведение статистической обработки; Ибадова Т.И. – сбор и анализ литературных источников; Мамедова М.Н. – интерпретация статистического материала; Мамедова Н.О. – коррекция текста статьи.

Для цитирования: Кулиева З.М., Рустамова Л.И., Бабаева С.Ф., Алиев М.Г., Ибадова Т.И., Мамедова М.Н., Мамедова Н.О. Сравнительная оценка показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):390–396. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.015>

Подана: 24.03.2025

Принята: 14.07.2025

Контакты: lala.rustamova.1967@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить диагностическую значимость показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях.

Материалы и методы. Проведено серологическое, иммунологическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое исследование крови и фекалий 338 детей с острыми кишечными инфекциями. Возрастная структура пациентов, находящихся в стационаре: 0–6 месяцев – 101 (29,9%), 7–12 месяцев – 110 (32,5%), 1–3 года – 127 (37,6%). Все дети при поступлении в стационар (1–2-й день) и при выписке были подвержены комплексному клинико-лабораторному обследованию. Наряду с определением антигенов кишечных вирусов (ротавирус группы А, аденовирус 40/41-го серотипов), определялся также видовой и количественный состав микрофлоры кишечника (кишечная палочка, бифидо- и лактобактерии, дрожжеподобные грибы рода *Candida*). Среди расшифрованных возбудителей ОКИ бактериальной этиологии 37,2% занимали кишечные инфекции, обусловленные условно-патогенной флорой, которые в 15,7% случаев регистрировались у детей от 1 до 3 лет возрастной группы. Популяционный состав лимфоцитов крови оценивали с применением реакции иммунофлуоресценции, концентрацию иммуноглобулинов класса М и G определяли методом иммунодиффузии по Манчини, концентрацию IgAs в копрофильтратах – методом радиальной иммунодиффузии. Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей в возрасте до 3 лет. В исследованиях использовали бактериологический (посев и бактериоскопия, идентификация бактериальных возбудителей),

серологический (иммунохроматографический метод), иммунологический (определение популяций Т- и В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов класса А, М и G) и молекулярно-биологический (полимеразная цепная реакция) методы.

Результаты. При исследовании показателей гуморального иммунитета у детей раннего возраста в зависимости от возраста и типа инфекций выявлена тенденция к повышению концентрации IgA, IgM и IgG в 3 группах во 2-м исследовании. Установлено, что у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета во всех обследованных возрастных группах значительно отличались от показателей здоровых детей в зависимости от типа кишечной инфекции.

Заключение. В структуре ОКИ у наблюдаемых нами пациентов преобладают бактериально-вирусные кишечные инфекции – 64 ребенка (41,3%). Анализ анамнестических данных показал, что у 36,8% детей с ОКИ отмечается дисбактериоз кишечника, что создает благоприятные условия для возникновения инфекционно-воспалительного процесса, следствием чего является понижение величины почти всех исследуемых параметров гуморального и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, острые кишечные инфекции

Kuliyeva Z.¹, Rustamova L.² ✉, Babayeva S.⁴, Aliyev M.³, Ibadova T.², Mammadova M.³, Mammadova N.¹

¹ Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named by A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

² Scientific Research Institute of Medical Prevention named after V. Akhundov, Baku, Azerbaijan

³ Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

⁴ Odlar Yurdu University, Baku, Azerbaijan

Comparative Evaluation of Humoral and Cellular Immunity Indicators in Young Children with Acute Intestinal Infections

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuliyeva Z. – study concept and design; Rustamova L. – obtained data analyses; Babayeva S. – collecting of clinical specimens and laboratory diagnosis; Aliyev M. – statistical processing of data obtained; Ibadova T. – literature review and analyses; Mammadova M. – statistical data interpretation; Mammadova N. – editing.

For citation: Kuliyeva Z., Rustamova L., Babayeva S., Aliyev M., Ibadova T., Mammadova M., Mammadova N. Comparative Evaluation of Humoral and Cellular Immunity Indicators in Young Children with Acute Intestinal Infections. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):390–396. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.015>

Submitted: 24.03.2025

Accepted: 14.07.2025

Contacts: lala.rustamova.1967@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the diagnostic significance of humoral and cellular immunity indicators in young children with acute intestinal infections.

Materials and methods. Serological, immunological, bacteriological and molecular biological tests of blood and feces were performed in 338 children with acute intestinal infections. The age structure of in-patients was the following: 101 (29.9%) patients of 0–6 months, 110 (32.5%) patients of 7–12 months, and 127 (37.6%) patients of 1–3 years. All children underwent a comprehensive clinical and laboratory examination upon their admission to the hospital (days 1–2) and upon the discharge. Along with intestinal virus antigens (rotavirus group A, and adenovirus 40/41 serotypes) determination, the species and quantitative composition of the intestinal microflora (*E. coli*, bifido- and lactobacilli, and yeast-like fungi of the genus *Candida*) were also determined. Among the deciphered pathogens of acute intestinal infections of bacterial etiology, 37.2% were intestinal infections caused by opportunistic flora, which were recorded in 15.7% of cases in children aged 1 to 3 years. Blood lymphocytes population composition was assessed using the immunofluorescence reaction; class M and G immunoglobulins levels were determined by the Mancini immunodiffusion method; and IgAs levels in coprofiltrates were determined by the radial immunodiffusion method. The control group consisted of 35 practically healthy children under 3 years of age.

Results. When investigating humoral immunity indicators in young children from depending depending on age and type of intestinal infections, a tendency towards an increase in of IgA, IgM and IgG levels was revealed in 3 groups in the 2nd study. It was established that in young children with acute intestinal infections, the indicators of humoral and cellular immunity in all examined age groups differed significantly from the indicators of healthy children depending on the type of intestinal infection.

Conclusion. In the structure of acute intestinal infections in the patients we observed, bacterial and viral intestinal infections predominate (64 children (41.3%)). The analysis of anamnestic data showed that 36.8% of children with acute intestinal infections had intestinal dysbacteriosis, which created favorable conditions for infectious and inflammatory processes, resulting in decrease in almost all studied parameters of humoral and cellular immunity.

Keywords: children, early age, humoral immunity, cellular immunity, acute intestinal infections

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на постоянное совершенствование, методы лечения и профилактики острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняют свою значимость для клинической практики как в нашей стране, так и за рубежом [1, 5, 9].

По данным Всемирной организации здравоохранения и Всемирной организации гастроэнтерологов, более 2 млрд человек ежегодно в мире переносят эпизод диареи, причем более 60% всех заболевших – дети. В рамках оценки глобального бремени болезни среди 25 главных причин потерянных лет жизни ОКИ занимают 4-ую позицию [9].

Как известно, возникновение ОКИ сопровождается разнообразными иммунными сдвигами в организме ребенка [2–4, 6]. Развивается недостаточность функциональной активности фагоцитов, транзиторное иммунодефицитное состояние, которое является важным патогенетическим фактором данной патологии. Однако они носят

индивидуальный характер, зависят от возраста детей, типа вскармливания и биологической активности возбудителя болезни [7, 8, 10, 11].

По данным литературы, при острых кишечных инфекциях у наблюдаемых пациентов отмечается уменьшение содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение в сыворотке крови концентрации IgA и повышение IgM, IgG [3, 5, 10–12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую значимость показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели, проведено обследование 338 детей, поступивших в Детскую городскую клиническую больницу г. Баку, с ОКИ.

В зависимости от возраста обследованные дети были разделены на 3 группы: 0–6 месяцев – 101 ребенок (29,9%), 7–12 месяцев – 110 детей (32,5%) и 1–3 года – 127 детей (37,6%).

Определено состояние иммунного статуса у 155 пациентов с ОКИ в зависимости от этиологии по 3 группам: 1-я группа – 46 пациентов с бактериальной, 2-я группа – 45 пациентов с вирусной, 3-я группа – 64 ребенка с бактериально-вирусной этиологией. Дети с ОКИ различной этиологии в зависимости от возраста были распределены следующим образом: 0–6 месяцев – 50 детей (32,3%); 7–12 месяцев – 45 детей (29,0%) и 1–3 года – 60 детей (38,7%).

Все дети при поступлении в стационар (1–2-й день) и при выписке были подвержены комплексному клинико-лабораторному обследованию. Наряду с определением антигенов кишечных вирусов (ротавирус группы А, аденовирус 40/41-го серотипов), определялся также видовой и количественный состав микрофлоры кишечника (кишечная палочка, бифидо- и лактобактерии, дрожжеподобные грибы рода *Candida*). Среди расшифрованных возбудителей ОКИ бактериальной этиологии 37,2% занимали кишечные инфекции, обусловленные условно-патогенной флорой, которые в 15,7% случаев регистрировались у детей от 1 до 3 лет. Популяционный состав лимфоцитов крови оценивали с применением реакции иммунофлуоресценции, концентрацию иммуноглобулинов класса М и G определяли методом иммунодиффузии по Манчини, концентрацию IgAs в копрофильтратах – методом радиальной иммунодиффузии. Контрольную группу составили 35 практически здоровых детей в возрасте до 3 лет.

В исследованиях использовали бактериологический (посев и бактериоскопия, идентификация бактериальных возбудителей), серологический (иммунохроматографический метод), иммунологический (определение популяций Т- и В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов класса А, М и G) и молекулярно-биологический (полимеразная цепная реакция) методы. Популяционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G определяли методом иммунодиффузии по Манчини.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Excel 2007. Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили критерием Манна – Уитни с помощью пакета

прикладных программ SPSS 8.0. Данные представляли в виде среднего арифметического значения (М), ошибки среднего арифметического (m), 95% доверительного интервала – ДИ ($\pm 1,96 SD$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 338 наблюдаемых нами детей с ОКИ различной этиологии при поступлении в стационар дисбаланс кишечной микробиоты выявлен в 83,6% (92 ребенка) случаев у детей в возрасте 7–12 месяцев и в 70,1% (89 детей) случаев у детей в возрастной группе 1–3 года.

При оценке особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста с ОКИ различной этиологии в зависимости от возраста установлено, что снижение концентрации IgA больше отмечалось у детей в возрастной группе 0–6, тогда как в возрастных группах 7–12 месяцев и 1–3 года (98,0%) это снижение было низким (88,9 и 93,3% соответственно). Низкая концентрация IgM при поступлении отмечалась во всех 3 возрастных группах, а концентрация IgG – только в группе детей 0–6 месяцев (78,0%).

При выписке нормализация показателя IgA больше наблюдалась в возрастной группе 1–3 года – 66,6%, показателя IgM, наоборот, в возрастной группе 0–6 месяцев (42,0%).

Анализ содержания Т- и В-лимфоцитов у детей раннего возраста показал, что достоверно значимых различий не было выявлено в зависимости от возраста детей ($p > 0,05$). Но показано, что при выписке нормализация содержания Т-лимфоцитов больше наблюдалась в возрастной группе 1–3 года (53,3%), когда как нормализация содержания В-лимфоцитов больше отмечалась в возрастных группах 0–6 месяцев и 7–12 месяцев почти одинаково – 88,0 и 88,9% соответственно (табл. 1).

Таблица 1
Показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей с острой кишечной инфекцией в зависимости от возраста
Table 1
Indicators of humoral and cellular immunity in children with acute intestinal infections depending on age

Показатель		Группы пациентов					
		0–6 мес. (1-я группа)		7–12 мес. (2-я группа)		1–3 года (3-я группа)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
IgA	При поступлении	49	98,0	40	88,9	56	93,3
	При выписке	23	46,0	20	44,4	40	66,6
IgM	При поступлении	44	88,0	39	86,7	32	53,3
	При выписке	21	42,0	16	35,6	12	20,0
IgG	При поступлении	39	78,0	11	24,4	10	16,7
	При выписке	19	38,0	3	6,7	2	3,3
Т-лимфоциты	При поступлении	44	88,0	43	86,0	50	83,3
	При выписке	20	44,4	16	32,0	32	53,3
В-лимфоциты	При поступлении	42	88,0	40	88,9	45	75,0
	При выписке	22	44,0	18	40,0	30	50,0

Примечание: 1-я группа – 0–6 месяцев (50 детей); 2-я группа – 7–12 месяцев (45 детей); 3-я группа – 1–3 года (60 детей).

Среди факторов риска по развитию дисбаланса в показателях иммунной системы у наблюдаемых нами пациентов следует особенно отметить дисбактериоз кишечника, который в течение первого года жизни встречался в 36,8% (35) случаев среди пациентов. В 18,3% (11) случаев дети от 1 до 3 лет ($p<0,05$) имели в анамнезе неустойчивый стул и боли в животе, но лечение по поводу дисбактериоза получали не все дети. Следует отметить, что измененный биоценоз кишечника также способствовал угнетению функционирования иммунной системы у пациентов, тогда как, безусловно, нормальная микробиота кишечника является важным условием формирования и поддержания иммунной системы [6, 7, 10].

Также проведен сравнительный анализ среднестатистических значений параметров гуморального и клеточного иммунитета у здоровых детей (контрольная группа) и пациентов с ОКИ различной этиологии. Результаты представлены в табл. 2.

При изучении особенностей иммунного статуса у детей с ОКИ различной этиологии установлено, что в зависимости от этиологии ОКИ (бактериальная, вирусная и др.) отмечается тенденция к снижению концентрации показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета у детей. При этом уровень снижения наиболее низким был у детей с бактериально-вирусной кишечной инфекцией, чем в других сравниваемых 2 группах (табл. 2).

Среди сравниваемых показателей гуморального иммунитета статистически достоверное понижение концентрации IgM отмечалось в 3-й группе ($p<0,05$).

Еще одной особенностью иммунного статуса у детей с ОКИ бактериально-вирусной этиологии является значительное снижение концентраций IgG и IgA в сыворотке крови относительно показателей здоровых детей: $6,9\pm0,24$ против $7,8\pm0,31$ г/л для IgG и $0,42\pm0,06$ против $0,51\pm0,05$ г/л для IgA соответственно.

Анализ исследуемых параметров гуморального и клеточного иммунитета в 3 группах позволил констатировать наличие существенных различий в 1-й и 3-й группах детей. При исследовании показателей гуморального иммунитета у детей в зависимости от типа кишечной инфекции выявлено, что наиболее выраженные различия по сравнению с контрольной группой наблюдаются у детей с бактериально-вирусной кишечной инфекцией ($p<0,05$), тогда как у детей 1-й и 2-й групп статистически достоверных различий не обнаружено ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблица 2
Показатели гуморального и клеточного иммунитета у здоровых детей и пациентов в зависимости от типа кишечной инфекции
Table 2
Humoral and cellular immunity indicators in healthy children and patients depending on the type of intestinal infection

Показатели	Здоровые дети (n=35)	Норма	Группы пациентов			
			1-я (n=46)	2-я (n=45)	3-я (n=64)	p
IgA (г/л)	$0,51\pm0,05$	0,9–4,5	$0,50\pm0,03$	$0,48\pm0,05$	$0,42\pm0,06$	$>0,05$
IgM (г/л)	$1,51\pm0,06$	0,39–2,99	$1,50\pm0,03$	$1,39\pm0,07$	$1,30\pm0,03$	$<0,05$
IgG (г/л)	$7,8\pm0,31$	0,69–1,2	$7,07\pm0,21$	$7,0\pm0,32$	$6,9\pm0,24$	$>0,05$
Т-лимфоциты (%)	$49,1\pm2,0$	49–51	$42,1\pm1,2$	$40,9\pm1,6$	$39,7\pm1,8$	$>0,05$
В-лимфоциты (%)	$61,0\pm1,4$	59–63	$49,4\pm0,8$	$46,6\pm0,9$	$41,7\pm0,6$	$<0,05$

Примечание: 1-я группа – дети с бактериальной кишечной инфекцией; 2-я группа – дети с вирусной кишечной инфекцией; 3-я группа – дети с бактериально-вирусной кишечной инфекцией.

Исследуемые параметры клеточного иммунитета у детей с ОКИ различной этиологии также показали тенденцию наибольшего снижения статистически значимого уровня концентрации Т- и В-лимфоцитов в группе детей с бактериально-вирусной кишечной инфекцией, что, вероятно, можно объяснить с угнетением клеточного звена иммунной системы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре ОКИ у наблюдаемых нами пациентов преобладают бактериально-вирусные кишечные инфекции – 64 ребенка (41,3%). Анализ анамнестических данных показал, что у 36,8% детей с ОКИ отмечается дисбактериоз кишечника, что создает благоприятные условия для возникновения инфекционно-воспалительного процесса, следствием чего является понижение величины почти всех исследуемых параметров гуморального и клеточного иммунитетов.

Результаты оценки иммунного статуса (гуморального и клеточного звеньев иммунитета) у здоровых детей (контрольная группа) показали значительные различия по сравнению с исследуемыми группами. Установлено, что у здоровых детей во всех возрастных группах показатели гуморального иммунитета (IgA, IgG и IgM) и клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, В-лимфоциты) были в пределах нормы.

Таким образом, подводя итоги проведенного исследования, можно сделать вывод о существовании взаимосвязи между функциональным состоянием иммунной системы и возрастом ребенка, с одной стороны, и типом кишечной инфекции – с другой, что необходимо учитывать при проведении иммунокоррекции острых кишечных инфекций различной этиологии у детей раннего возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arhipov G.S., Kirillova E.N., Arhipova E.I. The incidence of acute intestinal infections of viral etiology (rotaviruses, astroviruses, noroviruses) in the Novgorod region for 2013–2018. *Bulletin of the Novgorod State University*. 2019;1(113):56–59. (in Russian)
2. Gorbunov S.G., Mazankova L.M., Maykova L.D., et. al. Features of the immune response and efficacy immunotherapy for rotavirus infection in children. *Childe's infections*. 2018;17(3):38–46. (in Russian)
3. Gorbunov S.G., Mazankova L.M., Os'kin A.N. Rotavirus infection and immunity: controversial issues of clinical and immunological studies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(2):28–33. (in Russian)
4. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Ju., et al. Intestinal microbiota: modern ideas about the species composition, functions and research methods. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;(17):1244–1247. (in Russian)
5. Majdannik V.G., et al. Features of the cellular link of immunity in children with mono- and mixed variants of rotavirus infection. *Health of the child*. 2015;2(61):15–18. (in Russian)
6. Oganezova I.A. Gut microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018;(9):39–44. (in Russian)
7. Haritonova L.A., Grigor'ev K.I., Papyshova O.V., Borzakova S.N. Microbiota and child health: tasks of medical practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(1):5–12. (in Russian)
8. Chaplin A., Rebrikov D., Boldyreva M. Human microbiome. *Vestnik RSMU*. 2017;(2):5–13. (in Russian)
9. Lanata C., Walker C., Olascoaga A., et al. Child Health Epidemiology reference group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(9):727–788.
10. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. 2017;18:2.
11. Min Y., Rhee P. The role of microbiota on the gut immunology. *Clin. Ther*. 2015;37(5):968–975.
12. Palm N., de Zoete M., Flavell R. Immune microbiota interactions in health and disease. *Clinical immunology*. 2015;159(2):122–127.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.016>



Лим М.В. ✉, Насырова А.А., Абдукадырова Н.Б., Атаева М.С.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Влияние загрязненности воздуха на течение бронхиальной астмы у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Лим М.В., Насырова А.А.; сбор материала, обработка и написание текста статьи – Лим М.В., Абдукадырова Н.Б., Атаева М.С.; верстка статьи – Лим М.В., Абдукадырова Н.Б.

Для цитирования: Лим М.В., Насырова А.А., Абдукадырова Н.Б., Атаева М.С. Влияние загрязненности воздуха на течение бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):397–403. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.016>

Подана: 03.05.2025

Принята: 09.09.2025

Контакты: korisarimi@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить роль показателей загрязненности воздуха в домашних условиях на течение БА у детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 62 детей в возрасте от 5 до 12 лет с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от контроля на соответствующем шаге согласно рекомендациям GINA (2023): группа 1 – 38 пациентов с бронхиальной астмой, контролируемой на шагах 1–2, группа 2 – 24 пациента с бронхиальной астмой, контролируемой на шагах 3–6.

Результаты. Результаты нашего исследования показали значимые отличия в показателях загрязненности и относительной влажности воздуха в местах проживания пациентов 1-й и 2-й групп. У пациентов 1-й группы показатели загрязненности воздуха (PM 2.5, PM 10, TVOC, HCHO, AQI) были ниже, а относительная влажность была выше в сравнении с показателями 2-й группы ($p < 0,001$). У пациентов 2-й группы спирометрические показатели были достоверно ниже по всем параметрам ($p < 0,05$; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами 1-й группы. Корреляционный анализ выявил умеренную и сильную положительную связь между параметрами загрязнения воздуха в домашних условиях у пациентов с большей частотой приступов ($r = 0,62–0,70$, $p < 0,001$), а также умеренную отрицательную связь с ОФВ₁ и ПСВ ($r = -0,53...-0,63$, $p < 0,001$).

Закключение. Исследование показало, что повышенные уровни PM 2.5, PM 10, HCHO, TVOC и AQI, а также снижение относительной влажности воздуха в домашних условиях достоверно связаны с ухудшением спирометрических показателей (ОФВ₁, ПСВ, МОС) у детей с бронхиальной астмой. Полученные данные подчеркивают важность контроля качества воздуха в жилых помещениях как части комплексной стратегии ведения БА у детей.

Ключевые слова: загрязненность воздуха, относительная влажность, бронхиальная астма, спирометрия, дети

Lim M. ✉, Nasyrova A., Abdukadyrova N., Ataeva M.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Impact of Air Pollution on the Course of Bronchial Asthma in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Lim M., Nasyrova A.; material collection and processing and text writing – Lim M., Abdukadyrova N., Ataeva M.; article layout – Lim M., Abdukadyrova N.

For citation: Lim M., Nasyrova A., Abdukadyrova N., Ataeva M. Impact of Air Pollution on the Course of Bronchial Asthma in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):397–403. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.016>

Submitted: 03.05.2025

Accepted: 09.09.2025

Contacts: korisarimi@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the role of indicators of air pollution at home on the course of asthma in children.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted involving 62 children aged 5 to 12 years with confirmed diagnosis of bronchial asthma. The patients were divided into two groups depending on the control at the appropriate step according to the GINA recommendations (2023): group 1 included 38 patients with bronchial asthma controlled at steps 1–2, group 2 consisted of 24 patients with bronchial asthma controlled at steps 3–6.

Results. The results of the study revealed significant differences in air pollution and relative humidity levels in the residential areas between the patients of groups 1 and 2. In patients of group 1, levels of air pollution (PM 2.5, PM10, TVOC, HCHO, AQI) were lower, while relative humidity was higher compared to group 2 ($P < 0.001$). In patients of group 2, spirometric values were significantly lower in all parameters ($p < 0.05$; $p < 0.001$) compared with patients of group 1. A correlation analysis revealed moderate and strong positive relationships between air pollution parameters and seizure frequency ($r = 0.62–0.70$, $p < 0.001$) and a moderate negative relationship between FEV1 and PSV ($r = -0.53 \dots -0.63$, $p < 0.001$).

Conclusion. The study showed that higher PM 2.5, PM 10, HCHO, TVOC and AQI levels, as well as a decrease in relative humidity at home, were significantly associated with a deterioration in spirometric parameters (FEV₁, PSV, MOE) in children with bronchial asthma. The data obtained emphasize the importance of air quality control in residential areas as part of the comprehensive strategy for managing asthma in children.

Keywords: air pollution, relative humidity, bronchial asthma, spirometry, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией, гиперреактивностью бронхов и клиническими проявлениями в виде приступов удушья, кашля и свистящих хрипов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ), около 339 миллионов человек в мире страдают от этого заболевания, причем значительная доля приходится на детей [2]. В Российской Федерации распространенность БА среди детского населения составляет около 10%, что подчеркивает высокую актуальность проблемы для здравоохранения [3]. У детей БА часто протекает с обострениями, которые существенно снижают качество жизни, увеличивают риск госпитализаций и требуют длительного медикаментозного контроля [4].

Одним из основных факторов, влияющих на течение БА, является качество воздуха. Загрязнение окружающей среды, особенно в условиях урбанизации, ассоциировано с увеличением частоты обострений и ухудшением контроля заболевания [5]. Мелкодисперсные частицы (PM 2.5 и PM 10) и другие загрязнители способны проникать в дыхательные пути, вызывать воспалительные реакции и усиливать бронхиальную гиперреактивность [6]. Эти эффекты особенно выражены у детей, чья дыхательная система находится в стадии активного развития и обладает повышенной чувствительностью к экзогенным факторам [7]. Например, Guarneri и Balmes (2014) показали, что высокие концентрации PM 2.5 и PM 10 коррелируют с увеличением числа госпитализаций по поводу астмы у детей [8]. Anderson et al. (2017) также подчеркивают роль летучих соединений и оксидов азота в патогенезе обострений [9].

Особое внимание в последние годы уделяется микроклимату в домашних условиях, в исследовании подчеркивается, что люди проводят $\approx 90\%$ времени в закрытых пространствах, поэтому совокупное воздействие внутренних и проникающих снаружи загрязнителей становится серьезным фактором риска, особенно для детей, пожилых и пациентов с хроническими респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. Однако данные о влиянии загрязнения воздуха в домашних условиях на детей с различной степенью тяжести БА остаются ограниченными. Многогранность и зависимость от различных триггерных факторов БА у детей также подтверждаются в различных исследованиях [11].

Спирометрия является золотым стандартом оценки функции внешнего дыхания у детей старше 5 лет [12]. Показатели, такие как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковая скорость выдоха (ПСВ) и максимальные объемные скорости выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), позволяют объективно оценить степень бронхиальной обструкции и ее обратимость [13]. Влияние загрязнения воздуха на эти параметры у детей с БА требует дальнейшего изучения, особенно в контексте различий между легкими и тяжелыми формами заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль показателей загрязненности воздуха в домашних условиях на течение БА у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и выборка: проведено проспективное сравнительное исследование с участием 62 детей в возрасте от 5 до 12 лет с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, набор пациентов в группы исследования проводился из числа госпитализированных пациентов в Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр в отделение пульмонологии и аллергологии в период с января 2024 по февраль 2025 г.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от контроля заболевания на соответствующем шаге согласно рекомендациям GINA (2023) [14]: группа 1 – 38 пациентов с БА, контролируемой на шагах 1–2, группа 2 – 24 пациента с БА, контролируемой на шагах 3–6.

Диагноз устанавливался на основании клинических данных (анамнез приступов удушья, кашля, свистящих хрипов), результатов спирометрии и положительного бронходилатационного теста.

Критерии включения: возраст от 5 до 12 лет, подтвержденный диагноз БА, информированное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие наследственных заболеваний дыхательной системы, хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, неврологические заболевания, а также отказ от участия в исследовании.

Методы исследования:

1. Общеклинические методы: сбор анамнеза (частота приступов за последний год), физикальное обследование, регистрация витальных показателей при поступлении: частота дыхания (ЧД, дых./мин), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), сатурация кислорода (SpO₂, %).
2. Спирометрия: использовался спирометр Contec SP 100 (Китай). Исследование проводилось в утренние часы, до приема бронхолитиков, в соответствии с рекомендациями ATS/ERS [15].
3. Оценка загрязненности воздуха: измерения проводились в домашних условиях с использованием газоанализатора VT-9IN1 (Air Quality Detector, Китай). Измерения осуществляли в жилых комнатах пациентов в течение 24 ч с усреднением данных.

Статистический анализ: данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для сравнения групп применялся t-тест Стьюдента для независимых выборок (при нормальном распределении) или U-тест Манна – Уитни (при ненормальном распределении). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена (r). Статистическая достоверность принималась при $p < 0,05$. Обработка данных выполнена в программе SPSS Statistics 26.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики участников представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, месту жительства и антропометрическим данным ($p > 0,05$).

Однако в группе 2 отмечались достоверно более высокая ЧД ($25,8 \pm 0,86$ и $22,3 \pm 0,50$, $p = 0,001$) и сниженная SpO₂ ($94,2 \pm 0,39$ и $97,8 \pm 0,19$, $p < 0,001$), что свидетельствует о более выраженных нарушениях дыхательной функции у пациентов 2-й группы.

У пациентов с более тяжелым течением бронхиальной астмы и находящихся на более высоких шагах (3–6) спирометрические показатели были достоверно ниже по всем параметрам ($p < 0,05$; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами 1-й группы (табл. 2).

Уровни мелкодисперсных частиц PM 2.5, PM 10, HCHO (формальдегид), TVOC (летучие органические соединения) и AQI (индекс качества воздуха) были достоверно выше в группе 2 ($p < 0,001$) (табл. 3). Температура не различалась между группами ($p = 0,45$), тогда как CO₂ (углекислый газ) ($910 \pm 10,61$ и $880 \pm 7,30$ ppm, $p = 0,03$) и RH

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

Показатель	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=24)	р-значение
Возраст (лет)	8,2±0,34	8,5±0,47	0,61
Рост (см)	132,4±1,70	134,1±2,28	0,55
Вес (кг)	30,5±1,10	32,1±1,51	0,40
ЧД (дых./мин)	22,3±0,50	25,8±0,86	0,001
ЧСС (уд./мин)	88,4±1,55	92,7±2,06	0,10
SpO2 (%)	97,8±0,19	94,2±0,39	<0,001
Пол (мал./дев.)	20/18	13/11	0,91
Место жительства (город/село)	28/10	18/6	0,91

Примечание: Р – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как М±m или абсолютные значения.

Таблица 2
Характеристика показателей спирометрии в сравниваемых группах
Table 2
Characteristics of spirometry indicators in the compared groups

Показатель	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=24)	р-значение
ФЖЕЛ, % от должного	92,4±1,0	87,3±0,9	<0,001
ОФВ ₁ , % от должного	92,1±0,8	89,2±1,0	0,027
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	91,2±1,4	83,3±1,1	<0,001
ПСВ, % от должного	89,3±1,1	82,3±1,1	<0,001
МОС25, % от должного	90,1±0,7	84,1±1,7	0,02
МОС50, % от должного	87,2±0,9	81,1±1,3	<0,001
МОС75, % от должного	85,5±2,0	78,5±2,3	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как М±m.

Таблица 3
Характеристика показателей воздуха в помещении в сравниваемых группах
Table 3
Characteristics of indoor air indicators in the compared groups

Показатель	Группа 1 (n=38), М±m	Группа 2 (n=24), М±m	р-значение
PM 2.5 (нг/м³)	25,1±0,37	35,2±0,57	<0,001
PM 10 (нг/м³)	27,6±0,31	38,4±0,51	<0,001
НСНО (мг/м³)	0,042±0,001	0,057±0,002	<0,001
TVOC (мг/м³)	0,32±0,01	0,49±0,02	<0,001
AQI	54,8±0,68	74,3±1,24	<0,001
t °C	23,5±0,13	23,7±0,18	0,37
CO ₂ (ppm)	880±7,30	910±10,61	0,023
RH (%)	32,1±0,55	26,4±0,63	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий в показателе сравниваемых групп. Данные представлены как М±m.

Таблица 4
Корреляционная связь между показателями воздуха в помещении и частотой эпизодов заболевания, показателями спирометрии
Table 4
Correlation between indoor air parameters and the frequency of the disease episodes and spirometry indicators

Показатель	Частота эпизодов заболевания в год	ОФВ1, % от должного	ПСВ, % от должного
PM 2.5	0,68*	-0,61*	-0,59*
PM 10	0,65*	-0,58*	-0,56*
HCHO	0,62*	-0,55*	-0,53*
TVOC	0,64*	-0,57*	-0,54*
AQI	0,70*	-0,63*	-0,60*

Примечание: * достоверность различий $p < 0,05$

(относительная влажность воздуха) ($26,4 \pm 0,63$ и $32,1 \pm 0,55$, $p < 0,001$) показали статистически значимые различия.

Корреляционный анализ выявил умеренную и сильную положительную связь между параметрами загрязнения воздуха и частотой приступов ($r = 0,62 - 0,70$, $p < 0,001$) и умеренную отрицательную связь с ОФВ₁ и ПСВ ($r = -0,53 \dots -0,63$, $p < 0,001$) (табл. 4). Это указывает на прямое негативное влияние загрязнения воздуха на клиническое течение БА.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что повышенные уровни загрязнения воздуха в домашних условиях связаны с более тяжелым течением БА у детей. Эти данные сопоставимы с результатами исследования, показавшего, что мелкодисперсные частицы PM 2.5 и PM 10, проникая в альвеолы, вызывают активацию макрофагов и высвобождение провоспалительных цитокинов, что усиливает эозинофильное воспаление и бронхиальную обструкцию [16]. Оксид азота и углерода, как химические раздражители, стимулируют сенсорные рецепторы бронхов, провоцируя рефлекторный бронхоспазм и гиперреактивность [17]. Эти патогенетические механизмы объясняют снижение спирометрических показателей (ОФВ₁, ПСВ, МОС) и увеличение частоты приступов в группе 2.

Сравнение с зарубежными данными демонстрирует сходные тенденции. Gauderman et al. (2015) показали, что устойчивое 4-летнее снижение концентрации PM 2.5 в воздухе связано с повышением ОФВ₁ у детей [11]. В нашем исследовании отмечалась значимая разница в ОФВ₁ между группами ($p = 0,027$), что может быть обусловлено интенсивным воздействием загрязнителей в закрытых помещениях с недостаточной вентиляцией.

Ostro et al. (2001) выявили взаимосвязь между эпизодами свистящего, затрудненного дыхания и повышенным уровнем PM 2.5, PM 10, NO, что вполне соотносится с нашими данными ($r = 0,70$) [18]. Эти различия могут быть связаны с более высокой чувствительностью детей с тяжелой астмой к загрязнению.

Интересно, что температура воздуха ($23,5 \pm 0,13$ °C в группе 1 и $23,7 \pm 0,18$ °C в группе 2) не показала значимых различий ($p = 0,45$), что указывает на ее меньшую роль в

патогенезе обострений по сравнению с химическими загрязнителями. Однако снижение относительной влажности в группе 2 ($26,4 \pm 0,63\%$, $p < 0,001$) может способствовать раздражению дыхательных путей и усилению симптомов. В исследовании, проведенном в 2023 г., была доказана значимость сниженной относительной влажности воздуха в развитии бронхиальной обструкции у детей [19]. Данные нашего исследования, посвященные влиянию показателей загрязненности воздуха у детей с бронхиальной астмой, согласуются с этими выводами, подтверждая негативное влияние сухого воздуха на течение заболевания.

Корреляционный анализ выявил среднюю положительную силу связи между частотой приступов и уровнями PM 2.5 ($r=0,68$), PM 10 ($r=0,65$), НСНО ($r=0,62$), TVOC ($r=0,64$) и AQI ($r=0,70$). Отрицательная корреляция с ОФВ₁ и ПСВ ($r=-0,53 \dots -0,63$) подчеркивает, что загрязнение воздуха напрямую ухудшает функцию легких.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные уровни PM 2.5, PM 10, НСНО, TVOC и AQI, а также снижение относительной влажности воздуха в домашних условиях достоверно связаны с ухудшением спирометрических показателей (ОФВ₁, ПСВ, МОС) у детей с бронхиальной астмой. Корреляционный анализ подтвердил зависимость между загрязнением воздуха и клинико-функциональными характеристиками заболевания. Полученные данные подчеркивают важность контроля качества воздуха в жилых помещениях как части комплексной стратегии ведения БА у детей. Рекомендуется внедрение мер по улучшению вентиляции, использованию очистителей воздуха и мониторингу микроклимата для снижения риска обострений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA; 2023.
2. World Health Organization. Asthma. Geneva: WHO; 2023.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (in Russian)
4. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38.
5. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002;360(9341):1233–42.
6. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc*. 2006;56(6):709–42.
7. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):1037–43.
8. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
9. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Health*. 2017;10(3):305–14.
10. Cincinelli A, Martellini T. Indoor Air Quality and Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 25;14(11):1286.
11. Lim M., Ulugova H. The Effect of Overweight in Children on Bronchial Patency Disorders. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(1):107–114. (in Russian)
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
14. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. GINA; 2023.
15. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax*. 2006;61(9):744–746.
16. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1116–23.
17. Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):689–99.
18. Ostro B, Lipsett M, Mann J, et al. Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles. *Epidemiology*. 2001;12(2):200–8.
19. Lim M.V., Rizaev J.A., Shavazi N.M. Impact of inhaled air properties on the course of broncho-obstructive syndrome in children. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(1):183–185.



Hussein Ali Hussein Alhchaimi¹ ✉, Fadhil Ghadhban Atshan¹, Mohammed Ali Jaber², Nawras Jamal Kadhim¹, Mushtaq Twayess¹, Sarmad Abdulkadhim Abdullh¹, Qasim Kani Hayef¹, Zahraa Sabeeh Dahash Alkatrani³, Aqeel Abdul Hassan Awda Al-Khafaji¹, Majid Fakhir Alhamaidah¹, Hussein Alkhfaji¹

¹ College of Health & Medical Technology, Al-Ayen Iraqi University, Al-Nasiriyah, Thi-Qar, Iraq

² Bint-Alhuda Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

³ Al-Nasiriya Heart Hospital, Thi-Qar, Iraq

Impact of Oral Melatonin as a Premedication Agent on Facilitating Separation from Parents in Pediatrics undergoing Cardiac Catheterization: A Double-Blinded Randomized Trial

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hussein Alhchaimi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, writing – original draft and editing; Fadhil Atshan – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and editing; Mohammed Jaber – conceptualization, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and editing; Nawras Kadhim – conceptualization, data curation, validation, visualization, writing – original draft and editing; Mushtaq Twayess – conceptualization, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing – original draft and editing; Sarmad Abdullh – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and editing; Qasim Hayef – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and editing; Zahraa Alkatrani – conceptualization, methodology, project administration, resources, visualization, writing – original draft and editing; Aqeel Al-Khafaji – conceptualization, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and editing; Majid Alhamaidah – conceptualization, validation, visualization, writing – original draft and editing; Hussein Alkhfaji – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration – original draft and editing.

Informed consent: before participating, parents were fully informed about the study's aims and gave their informed consent. The article is published in author's edition.

For citation: Hussein Ali Hussein Alhchaimi, Fadhil Ghadhban Atshan, Mohammed Ali Jaber, Nawras Jamal Kadhim, Mushtaq Twayess, Sarmad Abdulkadhim Abdullh, Qasim Kani Hayef, Zahraa Sabeeh Dahash Alkatrani, Aqeel Abdul Hassan Awda Al-Khafaji, Majid Fakhir Alhamaidah, Hussein Alkhfaji. Impact of Oral Melatonin as a Premedication Agent on Facilitating Separation from Parents in Pediatrics undergoing Cardiac Catheterization: A Double-Blinded Randomized Trial. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):404–415. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.017>

Submitted: 25.02.2025

Accepted: 17.06.2025

Contacts: hussein.hussein@alayen.edu.iq

Abstract

Introduction. The fear of surgery and the distress from preoperative separation from parents can greatly increase anxiety in children, potentially affecting surgical outcomes. Therefore, alleviating this fear is a key concern for pediatric anesthesiologists and the primary objective of premedication.

Purpose. To assess the impact of oral melatonin as a premedication agent on facilitating parental separation in pediatric patients undergoing cardiac catheterization.

Materials and methods. Eighty children, aged 3–10 years, of both sexes, diagnosed with a single congenital heart defect and classified as ASA class II or III, scheduled for cardiac catheterization, were randomly divided into two groups. The melatonin group

(MTG) received oral melatonin (0.75 mg/kg). In the placebo group (PLG), patients received an identical-looking placebo at the same time intervals. Heart rate, mean arterial blood pressure, and oxygen saturation were monitored for up to 30 minutes after drug administration. Anxiety and sedation levels were evaluated at three time points: 30 minutes after premedication, at the moment of separation from parents, and five minutes before anesthesia induction.

Results. Significantly lower sedation scores were observed in the melatonin group compared to the placebo group before premedication and after separation from parents ($P<0.001$). Melatonin demonstrated a more effective child-parent separation ($P=0.001$), and the application of the mask and ease of anesthesia induction were more successful in the melatonin group compared to the placebo group.

Conclusion. Oral melatonin premedication in children achieved satisfactory sedation, lower anxiety levels, improved parental separation, and enhanced anesthesia induction compared to a placebo.

Keywords: cardiac catheterization, oral melatonin, mask acceptance, separation from parents, premedication

Хуссейн Али Хуссейн Альхайми¹ ✉, Фадил Гадбан Атшан¹, Мохаммед Али Джабер², Наврас Джамал Кадим¹, Муштак Твайесс¹, Сармад Абдулкадим Абдуллах¹, Касим Кани Хайеф¹, Захраа Сабих Дахаш Альгатрани³, Акил Абдул Хасан Авда Аль-Хафаджи¹, Маджид Фахир Альхамайда¹, Хуссейн Альхафаджи¹

¹ Колледж здравоохранения и медицинских технологий, Иракский университет Аль-Айен, Аль-Насирия, Ти-Кар, Ирак

² Учебная больница Бинт-Альхуда, Ти-Кар, Ирак

³ Кардиологическая больница Аль-Насирии, Ти-Кар, Ирак

Влияние перорального мелатонина как средства премедикации для уменьшения страха разлуки с родителями у детей, подвергающихся катетеризации сердца: двойное слепое рандомизированное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хуссейн Альхайми – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Фадил Атшан – концепция, научное руководство, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Мохаммед Джабер – концепция, научное руководство, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Наврас Кадим – концепция, обработка данных, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Муштак Твайесс – концепция, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Сармад Абдуллах – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Касим Хайеф – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Захра Альгатрани – концепция, методология, ведение проекта, ресурсы, визуализация, написание чернового варианта статьи, редактирование; Акил

Аль-Хафаджи – концепция, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание черного варианта статьи, редактирование; Маджид Альхамайда – концепция, проверка подлинности полученных данных, визуализация, написание черного варианта статьи, редактирование; Хуссейн Альхафаджи – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, программное обеспечение, написание черного варианта статьи, редактирование.

Информированное согласие: перед участием в исследовании родители были полностью проинформированы о его целях и дали информированное согласие.

Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Хуссейн Али Хуссейн Альхайми, Фадил Гадбан Атшан, Мохаммед Али Джабер, Наврас Джамал Кадим, Муштак Твайесс, Сармад Абдулкадим Абдуллах, Касим Кани Хайеф, Захраа Сабих Дахаш Альгатрани, Акил Абдул Хасан Авда Аль-Хафаджи, Маджид Фахир Альхамайда, Хуссейн Альхафаджи. Влияние перорального мелатонина как средства премедикации для уменьшения страха разлуки с родителями у детей, подвергающихся катетеризации сердца: двойное слепое рандомизированное исследование. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):404–415. (На англ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.017>

Подана: 25.02.2025

Принята: 17.06.2025

Контакты: hussein.hussein@alayen.edu.iq

Резюме

Введение. Страх перед операцией и переживания, связанные с предоперационным расставанием с родителями, могут существенно усилить беспокойство у детей, что чревато негативным влиянием на результаты вмешательства. Соответственно, снижение уровня тревожности является одной из основных задач детских анестезиологов и основной целью премедикации.

Цель. Оценить эффективность перорального мелатонина как средства премедикации для уменьшения страха разлуки с родителями у детей, подвергающихся катетеризации сердца.

Материалы и методы. 80 детей обоих полов в возрасте от 3 до 10 лет с диагнозом «изолированный врожденный порок сердца» II или III класса по ASA, направленных на катетеризацию сердца, были случайным образом распределены по двум группам. Группа мелатонина (MTG) получала перорально мелатонин (0,75 мг/кг). В группе плацебо (PLG) пациенты получали плацебо, идентичное по внешнему виду мелатонину, в те же временные интервалы. Частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление и насыщение кислородом измеряли в течение 30 минут после приема препарата. Уровень тревожности и седации оценивали в трех временных точках: через 30 минут после премедикации, в момент разлуки с родителями и за пять минут до проведения анестезии.

Результаты. Достоверно более низкие показатели седации были отмечены в группе мелатонина по сравнению с группой плацебо до премедикации и после разлуки с родителями ($P < 0,001$). На фоне приема мелатонина расставание ребенка с родителями было более комфортным ($P = 0,001$). Кроме этого, в группе мелатонина легче было применять маску и вводить анестезию по сравнению с группой плацебо.

Заключение. Пероральный мелатонин в качестве премедикации у детей позволил достичь удовлетворительного седативного эффекта, снизить уровень тревожности, облегчить разлуку с родителями и улучшить введение анестезии по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: катетеризация сердца, пероральный мелатонин, установка маски, разлука с родителями, премедикация

■ INTRODUCTION

Congenital heart disease (CHD) is the most common and potentially life-threatening birth defect, affecting approximately 1 in every 100 newborns [1]. Progress in surgical techniques and, more recently, interventional catheterization procedures has facilitated the correction of an expanding range of congenital heart defects through surgery. Diagnostic heart catheterization was first recorded in the 19th century, and Rubio-Alvarez coined the term "interventional cardiac catheterization" in 1954 to treat pulmonary valve stenosis. Magnetic resonance imaging (MRI) is increasingly used for analytical imaging in a number of centers [2]. Most of these procedures for children need general anaesthesia to ensure image security and quality. When commercially available, cardiac catheterization may become a viable option for complex congenital heart abnormalities. Effective communication among team members is crucial to anticipate and minimize cardiovascular fluctuations to the best extent possible. Anesthetist, radiographer, cardiologist, cardiac physiologist, and scrub team (CHD) are all included in this. Anxiety and psychological trauma arising from maternal deprivation pose significant challenges in pediatric anesthesia [3].

The primary goal of preanesthetic medication in children is to reduce anxiety and psychological distress, ensure a smooth induction of anesthesia, and facilitate parental separation, all while avoiding delays in recovery. Therefore, it is essential to implement measures that alleviate anxiety in order to enhance the management of the postoperative period for children. Various approaches, including sedative premedication, parental presence during anesthesia induction, and behavioral interventions, are utilized to reduce preoperative anxiety in children and ensure a smoother induction process [4]. It is important to note that while premedication for anxiety management may be more time-consuming, it is often more effective than non-pharmacological methods, such as parental presence during induction or preoperative behavioral preparation programs. Various drugs have been investigated to determine the optimal sedative agent and the most effective route of administration in children. Ideally, a premedicant should be delivered via a non-traumatic route to minimize additional stress for the child. Benzodiazepines play a crucial role in sedation for pediatric patients, offering benefits such as sedation, anxiolysis, amnesia, muscular relaxation, hypnotic effects, and anticonvulsant properties [5]. Currently, the most commonly used drugs for this purpose include midazolam, ketamine, trans-mucosal fentanyl, and/or meperidine. Among these, midazolam stands out as a water-soluble and short-acting benzodiazepine, making it a commonly used choice for sedation and premedication in pediatric procedures [6]. Midazolam can be administered through various routes, including oral, nasal, intravenous (I.V.), or intramuscular routes. Its oral administration is particularly useful for alleviating anxiety in children before the placement of I.V. lines [5]. Although midazolam offers significant advantages as a premedication agent before surgical procedures, particularly in children, it also has certain drawbacks that may impact surgical outcomes and anesthesia management. Common limitations include paradoxical reactions, interactions with opioids, delayed recovery due to prolonged elimination, and unpredictable bioavailability. Additionally, some of these effects have been found to vary depending on the patient's age [4].

In the operating room (OR) setting, pediatric anesthesiologists face the challenge of minimizing distress for children and ensuring a seamless induction of anesthesia. Achieving this goal involves administering sedation before the transfer to the OR. For diagnostic and

interventional cardiac catheterization, deep sedation or general anesthesia is typically required to ensure patient immobility and suppress reflexes in response to painful stimuli. However, maintaining stable cardiovascular and respiratory function is essential to allow cardiologists to obtain accurate and meaningful hemodynamic data [7].

Melatonin, or N-acetyl-5-methoxytryptamine, is an indoleamine compound found in microorganisms, plants, and animals. It is synthesized by various tissues, including the retina, thymus, spleen, heart, muscles, liver, stomach, pancreas, intestine, placenta, testis, ovaries, bone marrow, skin, hair follicles, cerebral cortex, and striatum [8]. Melatonin has been explored for use at different stages of anesthesia, including premedication, induction of general anesthesia, and postoperative analgesia. Its sedative, anxiolytic, anti-inflammatory, and hypnotic properties make it a valuable adjunct in the anesthetic setting [9–11]. Melatonin is widely recognized for its effectiveness in managing sleep disorders, anxiety, and pain, while also exhibiting anti-inflammatory and antioxidant properties. Its mechanism of action involves interactions with various receptors, including opioidergic, benzodiazepinergic, muscarinic, nicotinic, serotonergic, $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenergic, and melatonergic receptors, which are located in the central nervous system and spinal cord [12].

■ PURPOSE OF THE STUDY

To assess the impact of oral melatonin as a premedication agent on facilitating parental separation in pediatric patients undergoing cardiac catheterization.

■ MATERIALS AND METHODS

This study is a randomized, double-blind, controlled placebo trial carried out at Al-Nasiriya Heart Hospital from April up to end of October 2024 in Iraq. It involved 80 children, aged 3 to 10 years, diagnosed with a single congenital heart defect (either ASD or VSD) and undergoing cardiac catheterization. The children were assigned to two groups: the melatonin group (MTG) and the placebo group (PLG), following approval from the local ethical committee of Thi-Qar Health Province.

The inclusion criteria of children recruitment were including the followings:

- Age 3–10 years' old.
- ASA II and III.
- Child with single congenital heart defect (primary or secondary atrial septal defect) or (ventricular septal defect).
- Scheduled for elective cardiac catheterization.
- Parents acceptance and satisfaction.

Exclusion Criteria

Exclusion criteria included ASA classification greater than III, a history of drug allergies, any contraindications to the study medication, lack of awareness or failure to respond to questions from the child's parents regarding the child's condition, preoperative vomiting, gastrointestinal disorders, mental or neurological conditions, parental disapproval or dissatisfaction, multiple congenital heart deformities, inability to obtain consent from one or both parents, and children with liver disease.

Preparation of Child for Catheterization

On the day prior to surgery, the anesthetic plan, fasting instructions, and current medications were reviewed with the parents, and written consent was obtained. Each patient underwent a comprehensive evaluation, which included a detailed medical history, clinical examination, assessment of age, body weight, height, and airway. Laboratory tests were performed, including a complete blood count, arterial blood gas analysis, liver function tests, coagulation profile, and blood glucose levels.

Randomization and Premedication

Patients were randomly assigned to either the melatonin group (MTG) (N=40), which received oral melatonin (0.75 mg/kg) at midnight before the day of procedure and 60 minutes prior to anesthesia induction, or the placebo group (PLG) (N=40), which received a placebo that resembled melatonin in appearance at the same times. The drugs were administered by anesthesiologists who were blinded to the assigned treatment.

Perioperative Anesthesia Protocol

An intravenous line was established before anesthesia induction. General anesthesia was initiated with the administration of sevoflurane (6%) via a face mask, along with a 100% oxygen mixture. Following this, intravenous anesthetic agents were administered: fentanyl (1.5 µg/kg via slow IV injection), propofol (2 mg/kg), and rocuronium (0.9 mg/kg) to induce neuromuscular blockade and facilitate intubation. Throughout the procedure, patients were mechanically ventilated using pressure-controlled ventilation with a 50% oxygen mixture. After recovery, patients were transferred to the post-anesthetic care unit (PACU) for monitoring until discharge.

Data Collection

Baseline measurement of hemodynamics (heart rate (HR), oxygen saturation (SpO₂), and mean arterial pressure (MAP)) were recorded at the morning of procedure (before the second dose of premedication) and monitored in multiple time points during catheterization.

Child reaction to separation from parents was at the time of transferring the child to the OR by using a four point scoring system which described previously by McMillan et al. [13], which include:

Score 1: Un-afraid, co-operative.

Score 2: Slight fear or crying, quiet with assurance.

Score 3: Moderate fear and crying not quiet with assurance.

Score 4: Crying or need for restraint.

Score 1 and 2 were considered as satisfactory or acceptable. Score 3 and 4 are considered as unsatisfactory or said to have a difficult separation.

The anxiety level was evaluated prior to the administration of the morning premedication dose, and this measurement was considered the baseline value. Anxiety was also assessed at the time of separation from parents and also before mask application, prior to anesthesia induction. As for sedation levels, they were measured twice: once 30 minutes after morning premedication and the second in 10 minutes after the separation from parents in the catheterization room just prior to the start of anesthesia induction. The assessment of anxiety level used a four-point scale: 1 = Crying, 2 = Anxious,

3 = Calm but not cooperative, and 4 = Calm, cooperative, or asleep. While for assessment of sedation; the following validated score was used: 1 = Alert, 2 = Awake, 3 = Drowsy, and 4 = Asleep [13, 14]. Mask acceptance or response to gaseous induction was assessed at the time of induction starting using the mask acceptance score, which is a 5-point scale [15].

The sample size was calculated using G-power analysis, which determined that 80 cases (40 per group) were required to detect a significant difference in anxiety and sedation levels at the time of parent separation. Statistical analysis was performed using mean, standard deviation, Student's t-test, and Chi-square test, with data processed through IBM SPSS Statistics version 25.0.

■ RESULTS

A total of 80 children, aged 3 to 10 years (46 boys and 34 girls), were considered potential candidates for elective cardiac catheterization. Table 1 presents the personal and demographic characteristics. Statistical analysis showed no significant differences between the two groups in terms of age (P=0.539), weight (P=0.481), gender (P=0.774), ASA classification (P=0.812), or the underlying cardiac condition (P=0.580).

The children's reactions to separation from their parents were assessed in the waiting area, just before entering the catheterization room, using a 4-point scoring system. The results indicated that oral melatonin was more likely to result in a better response to parental separation compared to the placebo when used as a premedication. In the melatonin group, approximately 80% of the children had satisfactory scores (score 1 & 2) for their reaction to separation, whereas 70% of the children in the placebo group received unsatisfactory scores (score 3 & 4) (Table 2).

Table 1
Comparison between the studied groups in regarding to personal data.

	MTG		PLG		P value
Age (yrs.) (Mean±SD)	6.30±2.6		5.80±3.1		0.539
Sex (Male/Female)	24/16		22/18		0.774
Weight (kg) (Mean±SD)	20.53±7.24		18.94±8.56		0.481
ASA Classification					
II/III	32/8		33/7		0.812
Type of Underlying Cardiac Disease					
ASD	26	65.0	24	60.0	0.580
VSD	14	35.0	16	40.0	

Table 2
Comparison between groups in regarding to reaction to separation from parents

Reaction to separation from parents	MTG		PLG		Test	P value
	No.	%	No.	%		
Score 1	18	45.0	1	2.50	$\chi^2=31.949$	<0.001*
Score 2	14	35.0	11	27.5		
Score 3	5	12.5	9	22.5		
Score 4	3	7.5	19	47.5		
Satisfactory or acceptable scores	32	80.0	12	30.0	$\chi^2=33.949$	<0.001*
Unsatisfactory scores	8	20.0	28	70.0		

The children’s reactions to anesthesia mask application were assessed using a 5-point scoring system. The results demonstrated a significant difference between the melatonin and placebo groups. In the melatonin group, 10% of children were combative and cried, 10% experienced moderate fear of the mask, 42.5% were cooperative with reassurance, 37.5% were calm and cooperative, and none were asleep. In contrast, in the placebo group, 27.5% of children were combative and cried, 42.5% had moderate fear of the mask, 27.5% were cooperative with reassurance, and 2.5% were calm and cooperative. This indicates that a significantly higher percentage of children in the melatonin group were calm and cooperative with the mask compared to the placebo group ($p<0.05$) (Table 3).

Baseline anxiety levels were comparable between the studied groups. But, in regarding to the other two readings (during the separation time and in the catheterization room), the anxiety score in the melatonin group was significantly lower than that in the placebo group (Table 4).

Thirty minutes after morning premedication, sedation levels in the melatonin group (MTG) were significantly higher than those in the placebo group (PLG). Over 40% of children in the MTG were drowsy or sleepy, whereas the majority (approximately 90%) in the PLG remained awake or alert. At the time of parental separation, sedation levels in the MTG remained significantly higher. Similarly, sedation levels at the time of anesthesia mask application closely resembled those observed at separation. More than 60% of children in the MTG were drowsy or sleepy, while in contrast, around 60% of children in the PLG remained awake or alert (Table 5).

Table 3
Comparison between groups in regarding to mask acceptance

Mask acceptance	MTG		MTG		Test	P value
	No.	%	No.	%		
Combative crying	4	10.0	11	27.5	$\chi^2=24.850$	<0.001*
Moderate fear of mask	4	10.0	17	42.5		
Cooperative with assurance	17	42.5	11	27.5		
Calm, cooperative	15	37.5	1	2.5		
Asleep	0	0.0	0	0.0		

Table 4
Comparison between groups in regarding to anxiety level

Time	Group	Score	Anxiety level								Total	
			1		2		3		4			
			No.	%	No.	%	No.	%	No	%	No	%
Before Premedication	MTG		11	27.50	26	65.0	3	7.50	0	0.0	40	100
	PLG		15	37.50	23	57.50	2	5.0	0	0.0	40	100
P value			0.607									
During Separation	MTG		0	0.0	6	15.0	15	37.50	19	47.50	40	100
	PLG		12	30.0	18	45.0	10	25.0	0	0.0	40	100
P value			<0.001**									
In Catheterization Room	MTG		8	20	11	27.50	17	42.50	4	10.0	40	100
	PLG		3	7.50	26	65.0	11	27.50	0	0.0	40	100
P value			0.003*									

Table 5
Comparison between groups in regarding to sedation

Time	Score Group	Sedation level								Total	
		1		2		3		4			
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Before Premedication	MTG	7	17.50	16	40.00	16	40.00	1	2.50	40	100
	PLG	17	42.50	22	55.0	1	2.50	0	0.0	40	100
P value		<0.001**									
During Separation	MTG	4	10.0	9	22.50	22	55.0	5	12.50	40	100
	PLG	21	52.50	18	45.0	1	2.50	0	0.0	40	100
P value		<0.001**									

Table 6
Comparison between groups in regarding to hemodynamic

HR (beat/min)	MTG	PLG	P value
Before premedication	106.2±12.29	110.7±15.35	0.152
15 min after premedication	92.26±8.27	108.73±13.57	<0.001*
5 minutes after separation	93.125±8.607	116.30±13.54	<0.001*
10 min after separation	90.0±17.81	107.20±12.28	<0.001*
SBP (mmHg)			
Before premedication	100.1±7.90	102.2±10.0	0.295
15 min after premedication	101.6±6.96	102.3±7.23	0.683
5 minutes after separation	100.7±7.05	101.2±8.22	0.782
10 min after separation	103.9±6.40	103.7±6.78	0.906
DBP (mmHg)			
Before premedication	64.60±8.35	68.55±12.67	0.104
15 min after premedication	62.20±8.33	72.98±11.06	<0.001*
5 minutes after separation	61.23±8.34	68.38±11.50	0.002*
10 min after separation	59.43±7.95	73.53±13.19	<0.001*

Based on Table 6. The results showed that the mean of measured hemodynamics was not significantly different between the two groups in the reading before the morning dose of premedication ($P>0.05$). A comparison of heart rate (HR) and diastolic blood pressure (DBP) between the two groups (as shown in Table 6) demonstrated that, at all-time points after morning premedication, the patients in PLG exhibited significantly higher average values for both HR and DBP compared to that in the MTG. This difference was statistically significant, with a P-value less than 0.05. While in regarding to SBP, the findings indicate that the mean of SBP did not display a significant difference between the two groups in all time-points of SBP readings before after the administration of the morning premedication dose ($P>0.05$).

■ DISCUSSION

This randomized, double-blind, placebo-controlled study investigated the efficacy of oral melatonin as a premedication in children aged 3–10 years with single congenital heart disease undergoing elective cardiac catheterization. The results demonstrated that children who received oral melatonin experienced significantly improved sedation, reduced anxiety levels, and enhanced ease of parental separation compared to the

placebo group. Furthermore, premedication with melatonin contributed to more stability in hemodynamic readings and smoother induction of general anesthesia.

Melatonin is an indoleamine that is naturally synthesized and secreted by the pineal gland. While it is primarily utilized for managing sleep disorders and alleviating jet lag, the evidence concerning its efficacy in reducing anxiety remains inconclusive [16]. Melatonin, a hormone with multiple critical physiological functions, is responsible for regulating circadian rhythms, modulating the reproductive axis, providing antioxidant protection, and exhibiting anti-inflammatory and anti-seizure properties, as evidenced by extensive research [9]. Melatonin is acknowledged for its lack of known serious side effects, and its anxiolytic effects become apparent through the activation of the GABAergic system. This mechanism has been effective in addressing anxiety linked to sleep disorders in children [17]. The MT1 and MT2 receptors are activated by melatonin, a naturally occurring hormone produced by the pituitary gland, known for its hypnotic properties. Research suggests that melatonin can enhance sedation levels without impairing orientation and may provide preoperative anxiolytic effects. A few studies have explored the use of preoperative oral melatonin (0.2–0.5 mg/kg) in pediatric patients [17–19].

Preoperative anxiety is a distressing emotional state that arises from a child's concerns about hospitalization, separation from parents, unfamiliar surgical environments, or interactions with strangers [20]. The reaction to parental separation differed significantly between the two groups. In the melatonin group, approximately 80% of children achieved satisfactory scores for separation response, whereas in the placebo group, about 70% of children exhibited unsatisfactory scores (p -value <0.001). This statistically significant difference suggests that melatonin administration had a notable impact on children's ability to cope with parental separation. Sedative premedication is intended to reduce preoperative anxiety, facilitate smoother parental separation, minimize emotional trauma, and assist children in accepting the anesthesia mask while ensuring a more seamless induction of anesthesia [21]. In this study, the preoperative administration of oral melatonin as a premedication was found to provide adequate sedation, facilitating easier separation of children from their parents. In contrast, children who received a placebo exhibited significantly lower levels of sedation and greater difficulty in parental separation. Additionally, the quality of anesthesia induction was notably better in children who received melatonin compared to those given the placebo. The findings of this study are consistent with the results reported by recent data [9–11, 18, 22].

In regard to the anxiety levels of subjects in the melatonin and placebo groups at various time points during the study, no significant differences were observed in crying or anxiety levels between the two groups prior to the administration of morning premedication. However, during the separation phase, the placebo group exhibited higher anxiety levels compared to the melatonin group. Similarly, before the application of the anesthetic mask, the placebo group demonstrated a significantly higher incidence of crying and anxious individuals compared to the melatonin group. The results varied across different randomized controlled trials (RCTs), as well as the doses evaluated and utilized. In 2002, an observational study conducted by Ross et al. demonstrated the effectiveness of melatonin in reducing anxiety associated with sleep disorders in the pediatric population [23]. In 2017, Impellizzeri and colleagues conducted a randomized controlled trial (RCT) to evaluate the effectiveness of oral melatonin in reducing preoperative anxiety in children undergoing elective surgery. The study also assessed compliance with anesthesia induction. Among

the 80 participants aged 8–14 years, 40 received 0.5 mg/kg of oral melatonin. The findings supported the use of oral melatonin, demonstrating its ability to reduce anxiety levels and enhance compliance with anesthesia induction in children [19]. These findings align with the results of the current study concerning anxiety scores in both groups. In 2005, Samarkandi et al. investigated the premedication effects of melatonin by comparing it with midazolam and also examined different doses of the drugs used in their study. They found that melatonin was as effective as midazolam in reducing preoperative anxiety in children while offering the added benefit of potentially faster recovery. Additionally, melatonin demonstrated a lower incidence of postoperative excitement at 10 minutes and less sleep disruption following the procedure compared to midazolam in this trial [9]. In contrast, another study demonstrated that midazolam was more effective than melatonin in reducing children's anxiety during anesthesia induction. However, children who received melatonin experienced a lower incidence of emergence delirium compared to those administered midazolam [22, 24, 25]. In 2007, Kain et al. investigated the use of lower doses of melatonin in pediatric patients. The findings revealed that children who were premedicated with a dose lower than 0.5 mg/kg exhibited significantly higher levels of anxiety compared to those who received higher doses [22]. Logani and his colleagues examined the use of 0.5 mg/kg of oral melatonin as a premedication for pediatric patients undergoing dental procedures. Their study found that this dose was effective in reducing anxiety levels [26].

Children frequently face challenges in cooperating and remaining still during surgical or diagnostic procedures unless they are asleep. Although anesthetic drugs and sedatives are effective solutions, they come with potential side effects, a small risk of mortality, and necessitate substantial medical resources. An alternative strategy – leveraging natural sleep – is highly attractive, provided it can be consistently induced and its timing predicted. At present, this approach is most practical for infants, who often naturally fall asleep after feeding [27]. Melatonin has been suggested for use in certain pediatric trials due to its premedication properties in children requiring sedation or general anesthesia for diagnostic or therapeutic procedures, yielding satisfactory results [20]. Patel and Kurdi found the melatonin premedication had a sedative effects better than placebo [28]. Logani et al. in their trail on 25 child undergoing dental procedures found that the melatonin has a potent sedative effect [26]. Both of the previous studies are consistent with our findings. In a 2020 placebo-controlled study conducted by Laosuwan et al., it was found that perioperative melatonin administration offered several advantages in women undergoing elective hysterectomy. These benefits included lower pain scores, reduced postoperative fatigue, and higher patient satisfaction compared to the placebo group [29]. In 2017, Dubey et al. conducted a prospective, randomized, placebo-controlled comparative study involving 100 patients. They concluded that melatonin is an effective and safe preoperative medication, as it provides mild sedation during the preoperative period and significantly reduces the need for fentanyl in the postoperative period without causing any adverse effects in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy surgery [30].

■ CONCLUSION

It can be concluded that melatonin demonstrated promising outcomes across most of the examined variables. Initially, melatonin exhibited a significant effect in reducing anxiety and the fear associated with parental separation, along with mitigating the

physiological changes that could adversely impact intervention outcomes. Furthermore, the results highlighted the high efficacy of melatonin in providing a notable level of sedation, which facilitated the performance of certain interventions in children. Among these, the application of the anesthesia mask during induction was made significantly easier due to the sedative effects of melatonin.

■ REFERENCES

1. Andreassi MG. Radiation risk from pediatric cardiac catheterization: friendly fire on children with congenital heart disease. *Am Heart Assoc*. 2009;1847–9.
2. Herdea A, Dragomirescu M-C, Ulici A, et al. Controlling the Progression of Curvature in Children and Adolescent Idiopathic Scoliosis Following the Administration of Melatonin, Calcium, and Vitamin D. *Children*. 2022;9(5):758.
3. Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S. Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 (3):CD003877.
4. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(1):98–105.
5. Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *The Journal of Clinical pharmacology*. 2001;41(12):1359–69.
6. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clinical pharmacokinetics*. 1998;35(1):37–47.
7. Munro HM, Tirota CF, Felix DE, et al. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Pediatric Anesthesia*. 2007;17(2):109–12.
8. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020;393:521–36.
9. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(3):189–96.
10. Hussein HA, Kahloul M, Askar TRM, et al. A Randomized Placebo Study on Premedication with Oral Melatonin for Children Undergoing Elective Therapeutic Cardiac Catheterization. *The International Tinnitus Journal*. 2024;28(1):87–94.
11. Hussein Sr HA, Kahloul M, Alhamaidah MF, et al. Anxiolytic and Sedative Properties of Melatonin Premedication in Pediatrics Undergoing Elective Cardiac Catheterization: A Randomized Placebo Study. *Cureus*. 2024;16(3):e56543.
12. Mellor K, Papaioannou D, Thomason A, et al. Melatonin for pre-medication in children: a systematic review. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):1–11.
13. McMillan C, Spahr-Schopfer I, Sikich N, et al. Premedication of children with oral midazolam. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1992;39:545–50.
14. Faghhihian R, Eshghi A, Faghhihian H, Kaviani N. Comparison of Oral Melatonin and Midazolam as Premedication in Children Undergoing General Anesthesia for Dental Treatment. *Anesth Pain Med*. 2018;8(2):e64236.
15. Mahajan RK, Singh I, Kataria A. Comparison of oral clonidine and midazolam as premedications in children. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012;6(5):870–3.
16. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1209–20.
17. Andersen L, Werner M, Rosenberg J, Gögenur I. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1163–71.
18. Al Bareh HM, Alkidsawi MJK, Hussein HA, et al. A Comparative Study Between Two Doses of Oral Melatonin as Pre-medication in Children Undergoing Surgery: A Double-Blinded Randomised Trial. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2024;15(2):215–222.
19. Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. *European Journal of Pediatrics*. 2017;176(7):947–53.
20. Gitto E, Aversa S, Reiter RJ, et al. Update on the use of melatonin in pediatrics. *Journal of pineal research*. 2011;50(1):21–8.
21. Sheta SA, Al-Sarheed MA, Abdelhalim AA. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24(2):181–9.
22. Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;111(1):44–9.
23. Ross C, Davies P, Whitehouse W. Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. *Developmental medicine and child neurology*. 2002;44(5):339–44.
24. Kain Zeev N, MacLaren Jill E, Herrmann L, et al. Preoperative Melatonin and Its Effects on Induction and Emergence in Children Undergoing Anesthesia and Surgery. *Anesthesiology*. 2009;111(1):44–9.
25. Isik B, Baygin O, Bodur H. Premedication with melatonin vs midazolam in anxious children. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18(7):635–41.
26. Logani M, Vaid P, PGT MMS, PGT SK. Comparative Evaluation of Anxiolytic and Analgesic Effects of Melatonin in Paediatric Subjects. 2021;3(1):1–5.
27. Sury MRJ, Fairweather K. The effect of melatonin on sedation of children undergoing magnetic resonance imaging. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(2):220–5.
28. Patel T, Kurdi MS. A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2015;31(1):37–43.
29. Laosuan P, Dechaworawut K, Rodanant O, Charuluxananan S. Efficacy of Melatonin on Postoperative Outcomes After Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2020.
30. Dubey RK, Srivastava S, Gupta P. Effect of melatonin premedication on postoperative analgesic requirement in laparoscopic cholecystectomy surgery. *Journal Of Pharmacy*. 2017;7(8):10–5.



Krasnova L.¹, Safonova O.¹ ✉, Hayarova D.¹, Maksimova M.²

¹ Penza State University, Penza, Russia

² Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Eating Disorders in Adolescents in Penza City

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Krasnova L. – conceptualization, methodology, investigation, data analysis, writing original draft; Safonova O. – translation, writing – review & editing; Hayarova D. – editing; Maksimova M. – conceptualization.

The article is published in author's edition.

For citation: Krasnova L., Safonova O., Hayarova D., Maksimova M. Eating Disorders in Adolescents in Penza City. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):416–423. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.018>

Submitted: 30.01.2025

Accepted: 28.05.2025

Contacts: safonova_olga77@mail.ru

Abstract

Introduction. Studying eating disorders prevalence in adolescents of Penza city is urgent for early diagnostics and timely treatment of the disease.

Purpose. To analyze peculiarities of eating disorders and their prevalence in adolescents of Penza city depending on gender, age and types of eating disorders.

Materials and methods. A one-stage blind cross-sectional questionnaire was administered to adolescents using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). The DEBQ was administered to 172 pupils enrolled at schools of the city of Penza: Municipal budgetary general education institution Secondary General Education School № 74, № 43, № 66. Pupils of classes 6, 8, 10 were interviewed. The criterion for inclusion in the sample was the age of 12–17 years old. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) developed by van Strien simultaneously measures three types of overeating.

Results. The study showed that 83 (67.5%) of 123 adolescents who met the sample criteria had signs of eating disorders. Among 62 girls interviewed, 44 (71%) scored above the mean, which allowed diagnosing eating disorders. Among 61 boys, 41 (67%) scored above the norm. It should be noted that eating disorders were detected in almost equal numbers in both sexes.

Conclusion. Shaping of eating behavior occurs in childhood and adolescence, so it is worth paying attention to forming proper eating habits in children by their parents, but also by teachers and doctors.

Keywords: children, schoolchildren, adolescents, eating disorder, type of overeating, restrictive type of overeating, externalizing type of overeating, emotional type of overeating

Краснова Л.¹, Сафонова О.¹ ✉, Хаярова Д.¹, Максимова М.²

¹ Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

Расстройства пищевого поведения у подростков города Пензы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Краснова Л. – концепция, методология, исследование, анализ данных, написание текста рукописи; Сафонова О. – перевод, финальная версия рукописи; Хаярова Д. – редактирование; Максимова М. – концепция. Статья опубликована в авторской редакции.

Для цитирования: Краснова Л., Сафонова О., Хаярова Д., Максимова М. Расстройства пищевого поведения у подростков города Пензы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):416–423. (На англ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2025.13.3.018>

Подана: 30.01.2025

Принята: 28.05.2025

Контакты: safonova_olga77@mail.ru

Резюме

Введение. Изучение распространенности расстройств пищевого поведения у подростков города Пензы актуально для ранней его диагностики и своевременного лечения.

Цель. Изучить особенности распространенности расстройств пищевого поведения у подростков г. Пензы в зависимости от пола, возраста и типов нарушений пищевого поведения.

Материалы и методы. Проведено одномоментное слепое поперечное анкетирование подростков с помощью Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). DEBQ был заполнен 172 учащимися, набранными из школ г. Пензы: МБОУ СОШ № 74, МБОУ СОШ № 43, МБОУ СОШ № 66. Были опрошены учащиеся 6, 8, 10-х классов. Критерием включения в выборку стал возраст 12–17 лет. Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ), разработанный van Strien, одновременно измеряет три типа переедания.

Результаты. Исследование показало, что у 83 (67,5%) из 123 подростков, соответствующих критериям выборки, имелись признаки расстройств пищевого поведения. Среди 62 опрошенных девочек 44 (71%) показали результаты выше среднего, что позволило диагностировать расстройства пищевого поведения. Среди 61 мальчика у 41 (67%) результаты были выше нормы. Следует отметить, что расстройства пищевого поведения были выявлены практически одинаково часто у представителей обоих полов.

Заключение. Формирование пищевого поведения происходит в детском и подростковом возрасте, поэтому следует уделять внимание формированию правильных пищевых привычек у детей как родителям, так и педагогам и врачам.

Ключевые слова: дети, школьники, подростки, расстройство пищевого поведения, тип переедания, ограничительный тип переедания, экстернальный тип переедания, эмоциогенный тип переедания

■ INTRODUCTION

Eating disorders (ED) are serious and common diseases. At present, the level of scrutiny of this disease is insufficient. The assumed frequency of occurrence of this disease among schoolchildren is about 13%. Eating disorders occur among girls 10 times more often than in boys [1]. A systematic review of the researches, devoted to the disease and published between 1994 and 2013, showed significant differences in estimates of eating disorders prevalence during people's lifetime: for women – from 1.0 to 22.7%, for men – from 0.3% to 0.6% [2]. On average the onset of these disorders is 12.5 years [3]. Eating disorders are characterized by regular eating disorders, which worsen your physical and psycho-emotional health. Schoolchildren are exposed to weight stigmatizing (overweight or obese people are subject to underestimation or negative stereotyping) in the media, by family members, peers, teachers and health care professionals. It leads to depression, anxiety, their negative body image, social isolation, unhealthy eating behavior and increasing obesity. Negative eating habits during children's school age can lead to the development of eating disorders as well as obesity and other diet-related diseases in the future.

■ PURPOSE OF THE STUDY

To analyze peculiarities of eating disorders and their prevalence in adolescents of Penza city depending on gender, age and types of eating disorders.

■ MATERIALS AND METHODS

A one-time blind cross-sectional survey of adolescents was conducted using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) from September 2nd to 4th, 2022. The DEBQ was completed by 172 pupils from Penza secondary schools No. 74, No. 43, No. 66; pupils of 6th, 8th, and 10th grades. The criterion for inclusion in the sample was age 12–17 years. The children under study were divided into two groups according to the classification of the American Academy of Pediatrics [4].

The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), developed by van Strien, differentiates three types of binge eating:

- 1) restrictive overeating which is characterized by conscious restriction of food in order to lose weight or prevent weight gain. But when such children lose self-control, they experience bouts of overeating;
- 2) emotional type which is manifested by a hyperphagic response to stress, systematic eating is done to reduce emotional tensions and unsatisfactory emotional states;
- 3) external type of overeating is associated with an increased reaction of a person not to internal, but external stimuli for eating, such as the food sight or smell, food availability with no sensations of hunger and satiety.

The questionnaire contains 33 questions covering restrictive (13 items), emotiogenic (10 items) and externalizing (10 items) types of eating behavior. All answers are evaluated on a 5-point Likert scale, ranging from 1 ("never") to 5 ("very often"). The average scores for restrictive, emotiogenic and externalizing eating behavior for people are as follows: 2.4, 1.8 and 2.7 points respectively. In case any of the scales scores above the average, eating disorders can be diagnosed.

■ RESULTS

The study was conducted among 172 pupils, 49 of which filled out the questionnaire incorrectly or were over 17 and under 12 years old, and therefore did not meet the sampling criteria. 123 pupils who met the sampling criteria took part in the survey, 62 (50.4%) of which were girls and 61 (49.6%) boys. Eating disorders were identified in 83 (67.5%) schoolchildren: 42 girls (68%) showed results above normal indices, making it possible to diagnose eating disorders; in 41 boys (67%), results were higher than normal indices (Fig. 1).

The children under study were divided into two groups according to the classification of the American Academy of Pediatrics. Group 1 (11–14 years old – early adolescence) included 51 schoolchildren, Group 2 (15–17 years old – middle adolescence) consisted of 72 teenagers. In total, there were 26 boys and 25 girls in Group 1. It was found out that among 26 boys from Group 1, 12 of them (46%) scored above the average, as well as 14 (56%) among 25 girls (Fig. 2a).

Group 2 (15–17 years old) contained 35 boys and 37 girls; 28 (80%) boys showed the results above normal indices, 29 girls (78%) showed the results above normal indices.

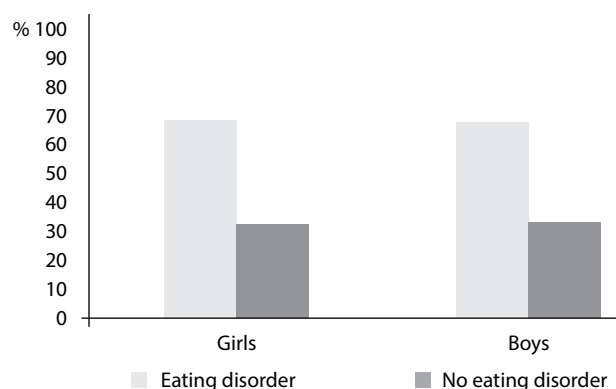


Fig. 1. Distribution of eating disorders depending on the gender

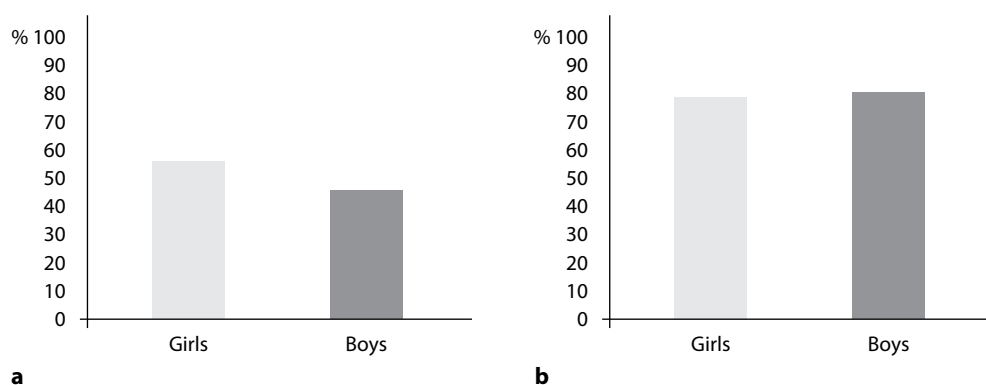


Fig. 2. Distribution of eating disorders among children of Group 1 (a); Group 2 (b)

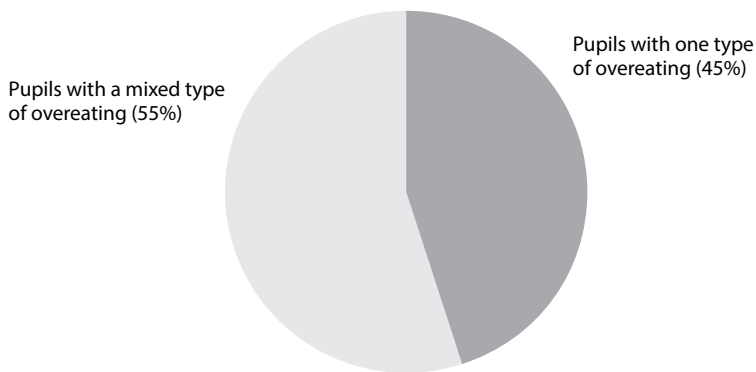


Fig. 3. Distribution of pupils according to the number of types of overeating

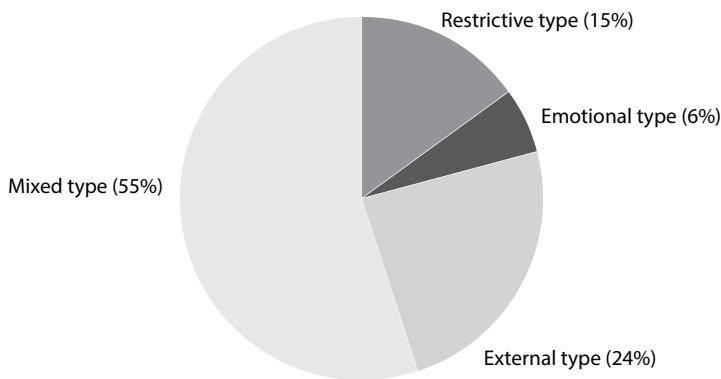


Fig. 4. Frequency of occurrence of overeating types among pupils

Among all adolescents in Group 1 the eating disorder was diagnosed in 26 (31%) children, in Group 2 – in 57 children (69%). The survey revealed the fact that one child may have several types of overeating. Among children diagnosed with eating disorders, a mixed type of overeating was found in 46 (55%) pupils, and in 37 (45%) pupils only one type of overeating was identified (Fig. 3).

According to the type of overeating, the children were divided into four groups. Group A included 12 (15%) schoolchildren with an isolated restrictive type of overeating. Group B consisted of 5 (6%) children with an isolated emotional type of eating disorder. Group C included 20 (24%) adolescents with isolated external type of overeating. Group D included 46 (55%) adolescents with a mixed type of the eating disorder (A+B, A+C, B+C) (Fig. 4).

According to the research, it was revealed that Group A included 8 (67%) girls and 4 (33%) boys (Fig. 5a). Group B included 3 (60%) boys and 2 (40%) girls (Fig. 5, 6).

Group C included 10 (50%) girls and 10 (50%) boys (Fig. 6a). In group D there were 22 (48%) girls and 24 (52%) boys (Fig. 6b).

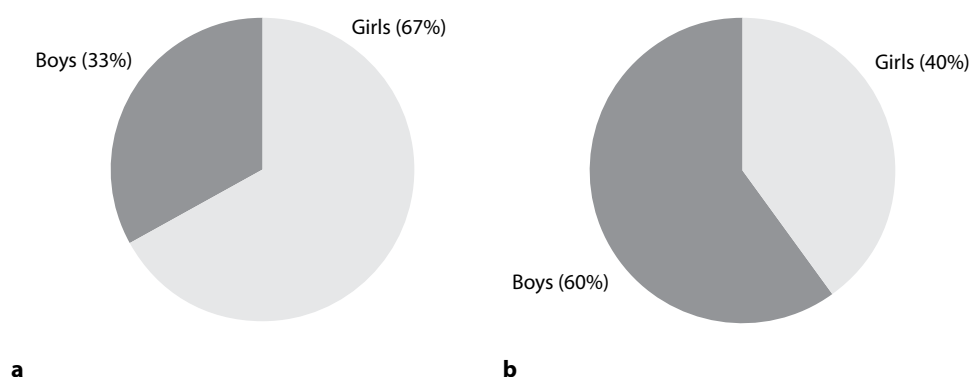


Fig. 5. Group A composition depending on the gender and Group B composition depending on the gender

The study of the types of overeating among the surveyed boys showed that 4 (10%) of them have an isolated restrictive type of eating disorder (Group A), 3 (7%) boys have an emotional type of eating disorder (Group B), 10 (24%) – an external type of eating disorder (Group C). The mixed type of the eating disorder was identified (group D) in 24 (59%) male adolescents (Fig. 7a).

Having analyzed the types of eating disorders in girls, we found out that the isolated restrictive type (Group A) characterizes 8 (19%) children, 2 (5%) girls belong to the emotional type of eating disorder (Group B), 10 adolescents (24%) have the external type of overeating disorder (Group C) and 22 (52%) girls showed mixed type of overeating disorder (Group D) (Fig. 7b).

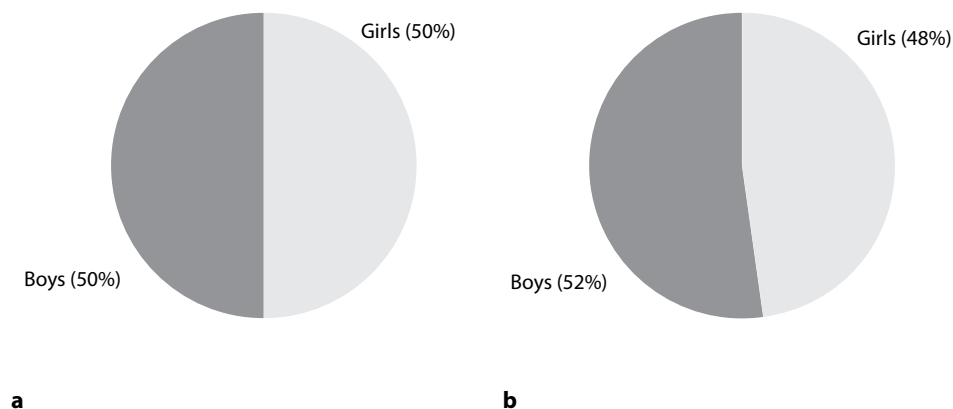


Fig. 6. Group C composition depending on the gender and Group D composition depending on the gender

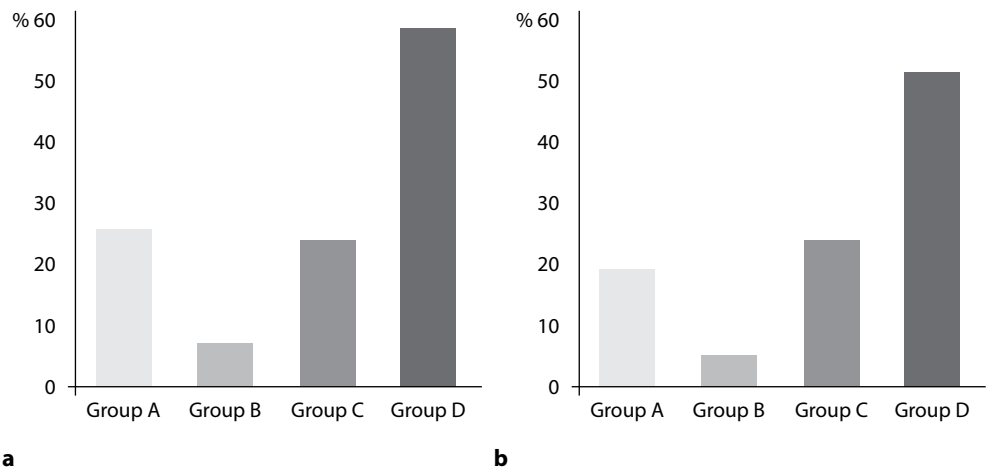


Fig. 7. Types of overeating among boys (a) and girls (b)

DISCUSSION

The results of the present research have confirmed the growing need to identify problems with eating behavior in adolescent pupils at an early stage in order to prevent the development of functional disorders and normalize mental health. According to the survey, 67.5% of the schoolchildren under study had eating disorders. When comparing the frequency of eating disorder occurrence in boys and girls who participated in the survey, it was revealed that among girls eating disorder occurs 1% more often. Our study of eating disorder in adolescents revealed the presence of this condition in Groups 1 and 2, in girls and boys. While comparing Group 1 and Group 2, it was found out that boys in Group 1 are 10% less likely to have an eating disorder than girls in Group 1. It was also found out that girls in Group 2 are 2% less likely to have an eating disorder than boys Group 2. Having analyzed the types of overeating of schoolchildren which participated in the survey, we came to the conclusion that the frequency of the mixed type eating disorder in children prevails over the isolated external type by 31% and over the restrictive type by 40%, and also by 49% over the emotional type eating disorder. Studying the frequency of occurrence of various types of eating disorders depending on the gender, we found out the predominance of Group D among girls over Group C by 12 people (28%) and Group A by 14 people (33%), as well as over Group B by 20 people (50%), and among boys group D predominates by 14 people (35%) over group C and by 21 people (52%) over group B, as well as by 20 people (49%) over group A. It is worth noticing that 55% of adolescents with diagnosed eating disorders have more than one type of overeating. Proper adequate balanced nutrition of schoolchildren is one of the important factors in programming their health. The recommendations below will help prevent the development of eating disorders. The scientific search was carried out to find out the methods of creating a balanced diet for children. Based on the results of this scientific data analysis, one of the best ways to create the balanced diet for children is to use the ChooseMyPlate tool in

their regular meals, which can help increase the total nutrient intake, the average number and size of servings from food groups that rarely appear in the diet of schoolchildren (for example, foods rich in iron and calcium, fruits and vegetables) [5]. In addition, there is a need to inform schoolchildren about the fact that skipping meals does not help control weight, but can only contribute to weight gain. The President of the Union of Pediatricians of Russia Leila Namazova-Baranova in 2022 emphasized the importance of carrying out nutrition education activities, since schoolchildren have insufficient knowledge about dietary recommendations, nutrient sources substances, the relationship between dietary diseases and dietary habits.

■ CONCLUSIONS

The study showed that 67.5% of schoolchildren aged 12–17 years have eating disorders: 55% of the surveyed have the mixed type, 45% – the isolated type. Teenage girls are 34% more likely to have restrictive overeating than boys. The external type of eating disorder occurs equally in adolescents of both sexes. The emotional type is found 20% more often in boys than in girls; 46% of eating disorder cases are of the mixed type and the isolated types, the external type of overeating disorder predominates – 24%.

The formation of eating behavior takes place in childhood and adolescence, so parents and pediatricians should pay increased attention to the development of correct eating habits in children.

■ REFERENCES

1. Smink F.R., van Hoeken D., Oldehinkel A.J., et al. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord.* 2019;47:610–619.
2. Lindvall Dahlgren C., Wisting L. Transitioning from DSM-IV to DSM-5: a systematic review of eating disorder prevalence assessment. *Int J Eat Disord.* 2017;49(11):975–997.
3. Hornberger Laurie L., Lane Margo A. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2021;47(1):e2020040279.
4. Hardin A.P., Hackell J.M. AAP Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Age Limit of Pediatrics. *Pediatrics.* 2017;140(3):e2017215.
5. Demory-Luce D., Motil K.J. *Adolescent eating habits.* UpToDate. 2022.



Морозов С.Л.^{1,2}✉, Пахомова В.П.¹, Пирузиева О.Р.¹, Шайхутдинова Д.Р.¹,
Приходина Л.С.^{1,3}

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 Институт материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Роль экспрессии эпидермального фактора роста в патогенезе туберозного склероза: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Морозов С.Л., Шайхутдинова Д.Р., Пахомова В.П., Пирузиева О.Р.; анализ и подготовка данных, написание текста – Морозов С.Л., Шайхутдинова Д.Р., Пахомова В.П., Пирузиева О.Р.; научное редактирование – Морозов С.Л., Приходина Л.С.

Финансирование: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у детей» (№ 1024022200001-0-3.2.3;3.2.20 от 1 апреля 2025 г.).

Для цитирования: Морозов С.Л., Пахомова В.П., Пирузиева О.Р., Шайхутдинова Д.Р., Приходина Л.С. Роль экспрессии эпидермального фактора роста в патогенезе туберозного склероза: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):424–435. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.019>

Подана: 16.05.2025

Принята: 03.09.2025

Контакты: mser@list.ru

Резюме

Туберозный склероз – редкое генетическое заболевание, характеризующееся развитием доброкачественных опухолей в различных органах. В основе патогенеза туберозного склероза лежит гиперактивация сигнального пути mTOR, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и играет центральную роль в патогенезе туберозного склероза. Факторы роста, в том числе эпидермальный фактор роста (EGF), играют ключевую роль в активации сигнальных путей. Связываясь со своим мембранным рецептором (EGFR), факторы роста запускают сигнальные каскады, контролируемые mTOR, таким образом регулируя клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание. В статье рассматривается влияние EGF на активацию сигнальных каскадов, способствующих усилению патологических процессов при туберозном склерозе, а также потенциальная роль EGFR как лекарственной мишени для таргетной терапии.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, эпидермальный фактор роста, EGFR, HGF, VEGF

Morozov S.^{1,2}✉, Pakhomova V.¹, Piruzieva O.¹, Shaikhutdinova D.¹, Prikhodina L.^{1,3}

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

² Institute of Motherhood and Childhood of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Role of Epidermal Growth Factor Expression in the Pathogenesis of Tuberous Sclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Morozov S., Shaikhutdinova D., Pakhomova V., Piruzieva O.; data analysis and preparation, text writing – Morozov S., Shaikhutdinova D., Pakhomova V., Piruzieva O.; scientific editing – Morozov S., Prikhodina L.

Funding: the work was carried out within the framework of the State Assignment "Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of targeted therapy for kidney damage in tuberous sclerosis in children" (No. 1024022200001-0-3.2.3; 3.2.20 dated April 1, 2025).

For citation: Morozov S., Pakhomova V., Piruzieva O., Shaikhutdinova D., Prikhodina L. Role of Epidermal Growth Factor Expression in the Pathogenesis of Tuberous Sclerosis. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):424–435. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.019>

Submitted: 16.05.2025

Accepted: 03.09.2025

Contacts: mser@list.ru

Abstract

Tuberous sclerosis is a rare genetic disease characterized by benign tumors in various organs. The pathogenesis of tuberous sclerosis is based on hyperactivation of the mTOR signaling pathway, which leads to uncontrolled cell proliferation and plays a central role in the pathogenesis of tuberous sclerosis. Growth factors, including epidermal growth factor (EGF), play a key role in the activation of signaling pathways. By binding to their membrane receptor (EGFR), growth factors trigger signaling cascades that control mTOR, thereby regulating cell growth, proliferation, differentiation, and survival. The article discusses the effect of EGF on the activation of signaling cascades that contribute to the enhancement of pathological processes in tuberous sclerosis, as well as the potential role of EGFR as a drug target for targeted therapy.

Keywords: children, tuberous sclerosis, epidermal growth factor, EGFR, HGF, VEGF

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – мультисистемное генетическое заболевание, характеризующееся развитием доброкачественных опухолей, поражающих множество систем и органов. Примерно у 80% пациентов с ТС выявляются патогенные варианты в генах *TSC1* (Tuberous sclerosis complex subunit 1) и *TSC2* (Tuberous sclerosis complex subunit 2), кодирующих белки гамартин и туберин соответственно. Эти белки формируют гетеродимерный комплекс TSC1/TSC2, который является ключевым негативным регулятором сигнального пути mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих).

Гиперактивация mTOR приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и играет центральную роль в патогенезе ТС. Основным препаратом таргетной терапии ТС является ингибитор mTOR – эверолимус, показанный для лечения субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА) и ангиомиолипом (АМЛ) почек, ассоциированных с ТС. Несмотря на существенное уменьшение объема опухолей на фоне терапии, прекращение приема эверолимуса может приводить к восстановлению их прежних размеров.

Факторы роста, в том числе эпидермальный фактор роста (EGF), играют ключевую роль в активации сигнальных путей. Связываясь со своим мембранным рецептором (EGFR), факторы роста запускают сигнальные каскады, контролируемые mTOR, таким образом регулируя клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание. В статье рассматривается влияние EGF на активацию сигнальных каскадов, способствующих усилению патологических процессов при ТС, а также потенциальная роль EGFR как лекарственной мишени для таргетной терапии у пациентов, резистентных к лечению эверолимусом.

■ ГЕНЕТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

ТС представляет собой мультисистемное моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием доброкачественных опухолей или гамартом [1]. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 6000 новорожденных или 1 на 20 000 в общей популяции, что соответствует более чем миллиону пациентов во всем мире [2]. ТС обусловлен патогенными вариантами в генах-супрессорах опухолевого роста *TSC1* и *TSC2*, которые кодируют белки, функционирующие в виде единого комплекса [3, 4]. В зависимости от пораженного гена различают два типа ТС: тип 1 (OMIM #191100, *TSC1*) и тип 2 (OMIM #613254, *TSC2*) [5]. В двух третях случаев ТС возникает вследствие *de novo* мутаций, в остальных наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Механизм образования опухолей при ТС соответствует двухударной гипотезе Кнудсона. Согласно этой модели, для манифестации заболевания необходимо два события («удара»), последовательно инактивирующих оба аллеля [6]. Первый «удар» – это наличие унаследованной (герминальной) мутации в одной из аллелей гена *TSC1* или *TSC2*. Второй «удар» – приобретение соматической мутации в оставшейся функциональной аллели того же гена [7, 8]. Это приводит к полной утрате функции белкового комплекса *TSC1/TSC2* и инициации опухолевого роста. Прямым следствием этого механизма является потеря гетерозиготности (Loss of Heterozygosity, LOH), которая была продемонстрирована в клетках доброкачественных опухолей, ассоциированных с ТС: лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), АМЛ, рабдомиом сердца и реже в корковых туберах и поражениях кожи [7].

В тех типах гамартом, где повторное соматическое событие не обнаруживается, предполагается участие других генетических или эпигенетических изменений в генах *TSC*, либо неоднородность клеточного состава гамартом [7]. Патогенные изменения в одном из генов *TSC* обладают почти полной пенетрантностью, но сопровождаются выраженной фенотипической вариабельностью: клинические проявления варьируют от минимальных до тяжелых полиорганных форм [4, 7].

■ РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

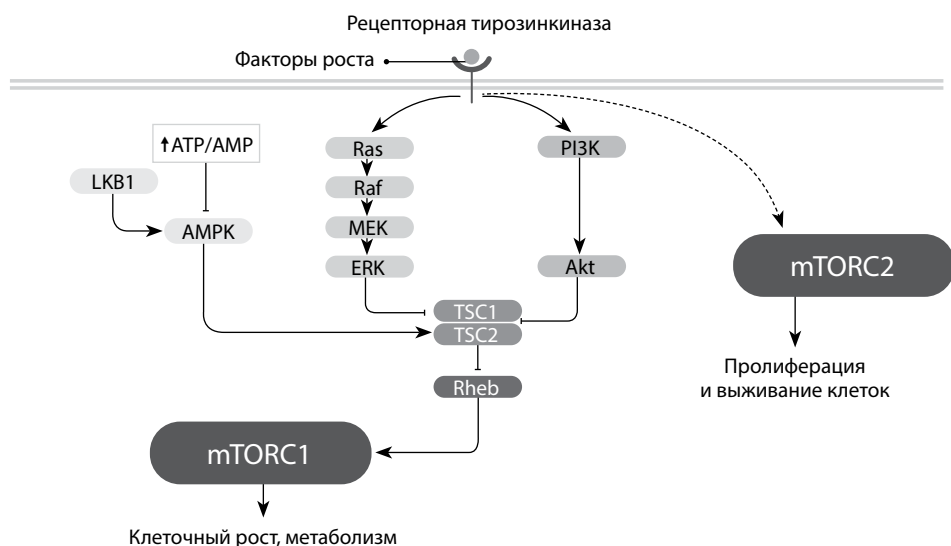
Белок mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, выступающую центральным регулятором клеточного роста и метаболизма [8]. Активация mTOR запускает множество сигнальных каскадов, контролирующих транскрипцию, синтез белков, биогенез рибосом, липогенез, аутофагию и другие процессы, в совокупности обеспечивая рост, выживание и продвижение клетки по клеточному циклу [8, 9]. mTOR функционирует в составе двух мультибелковых комплексов: mTOR-комплекс 1 (mTORC1) и mTOR-комплекс 2 (mTORC2). mTORC1, чувствительный к рапамицину, регулирует процессы клеточного роста и синтеза веществ и контролируется факторами роста; mTORC2, малочувствительный к рапамицину, опосредует пролиферацию и выживание клеток [10, 11].

Ключевыми ингибиторами mTOR являются белки TSC1 (гамартин) и TSC2 (туберин), формирующие стабильный гетеродимерный комплекс TSC1/TSC2 [11]. Его основная функция – интеграция сигналов от различных молекулярных путей, включая активирующий PI3K/Akt (сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы AKT и mTOR) и ингибирующий LKB1/AMPK (сигнальный путь, который связывает клеточный метаболизм с контролем роста и полярностью клеток) с последующей передачей их на mTOR [9, 11]. Путь LKB1/AMPK действует как метаболический регулятор, согласующий пролиферацию клеток с их энергетическим статусом: повышение уровня АМФ в клетке приводит к изменению конформации AMPK на доступную для активации со стороны LKB1. Активированная AMPK, в свою очередь, фосфорилирует TSC2, усиливая ингибирующую функцию комплекса. В результате комплекс TSC1/TSC2 временно подавляет активность mTOR, останавливая синтетические процессы в условиях дефицита энергии (см. рисунок).

Потеря функции данного комплекса при ТС вызывает чрезмерную активацию mTOR, что приводит к утрате контроля над ростом, метаболизмом и пролиферацией клеток [9, 11]. Эти изменения лежат в основе формирования главного клинического проявления ТС – гамартом, которые могут возникать в различных органах и тканях, чаще всего поражая головной мозг, почки и легкие [12].

Основным механизмом активации mTOR является PI3K/Akt-сигнальный путь, запускаемый при связывании различных рецепторных тирозинкиназ (РТК) со своими лигандами – факторами роста: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [13]. Активация РТК стимулирует синтез белка PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназу), который инициирует активацию протеинкиназы B (Akt) [14, 15]. Akt, в свою очередь, фосфорилирует и ингибирует комплекс TSC1/TSC2, ключевая роль которого состоит в регуляции ГТФазы Rheb – прямого активатора mTOR [13]. Таким образом, в норме TSC1/TSC2 функционирует как супрессор mTOR и представляет собой эффективную систему контроля, предотвращая неконтролируемый рост клеток (см. рисунок).

При патогенных вариантах в генах *TSC1* и *TSC2* комплекс теряет свою функцию, и система контроля отключается, нарушая баланс между стимулирующими и



Пути активации mTOR Pathways of mTOR activation

Примечания: ATP/AMP – adenosine triphosphate / adenosine monophosphate (отношение АТФ к АМФ); LKB1 – liver kinase B1 (киназа печени B1); AMPK – adenosine monophosphate-activated protein kinase (АМФ-киназа); Ras – Rat sarcoma virus; Raf – Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; MEK-MAPK/ERK kinase (митоген-активируемая протеинкиназа киназа); ERK – extracellular signal-regulated kinase; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназа B (alpha serine/threonine-protein kinase); Rheb – Ras homolog enriched in brain; mTORC1 – mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC2 – mammalian target of rapamycin complex 2.

тормозящими сигналами клеточного роста. В условиях бесконтрольной активации mTOR усиливается синтез белков, вовлеченных в опухолевый рост, таких как циклин D1 (регулятор прогрессии клеточного цикла) и HIF (индуктор ангиогенеза) [16, 17]. Эти изменения создают условия для неконтролируемого роста и ангиогенеза, лежащих в основе патологических проявлений ТС.

Помимо активации PI3K/Akt, EGF инициирует другой каскад фосфорилирования – путь MAPK/ERK. Подобно сигналингу PI3K/Akt, ERK фосфорилирует и ингибирует комплекс TSC, а также напрямую активирует сам комплекс mTOR [10, 11]. Путь MAPK/ERK также является ключевым регулятором клеточного роста, метаболизма, деления и выживания. Его внеклеточные стимулы частично перекрываются с PI3K/Akt/mTOR, и степень активации каждого пути зависит от доступности факторов роста. Взаимодействия между сигнальными путями обеспечивают сбалансированный клеточный ответ на факторы роста [11, 13].

■ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРАКТИВАЦИИ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

Патогенные варианты в генах *TSC1* и *TSC2* приводят к нарушению ингибирующей функции комплекса TSC1/TSC2, вызывая неконтролируемую активацию mTOR-каскада, что сопровождается увеличением размера клеток и ускоренной пролиферацией, особенно при наличии факторов роста [9, 18]. Стимуляция рецепторов EGF

дополнительно ингибирует уже дефектный комплекс TSC1/TSC2, усиливая гиперактивацию mTOR и способствуя формированию гамартом [19].

Клинические проявления ТС чрезвычайно разнообразны. Наиболее характерными опухолевыми проявлениями ТС являются ангиофибромы лица, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), рабдомиомы сердца, ЛАМ легких и АМЛ почек [1]. Опухоли могут затрагивать различные органы и системы, однако особое значение имеют изменения со стороны почек и центральной нервной системы, которые вносят существенный вклад в тяжесть заболевания и приводят к высокой смертности [20].

Поражения почек наблюдаются более чем у 80% пациентов с ТС и относятся к числу наиболее серьезных клинических проявлений заболевания. АМЛ имеют прогрессирующий характер течения и ассоциированы с высоким риском развития хронической болезни почек.

Помимо АМЛ, у пациентов с ТС могут формироваться множественные кисты почек, что характерно для пациентов с TSC2, который расположен в непосредственной близости от гена *PKD1* (OMIM #600273) [3, 21]. Оба гена находятся в ориентации «хвост к хвосту». Крупные делеции в этом участке могут приводить к одновременно повреждению обоих генов – TSC2 и *PKD1*, что клинически проявляется формированием комбинированного фенотипа с признаками как ТС, так и АДПБП, известного как синдром смежных генов (TSC2/PKD1-CCG) (OMIM #600273) [3, 8].

Нарушения функционирования комплекса TSC1/TSC2 существенно затрагивают и нервную систему, поскольку сигнальный каскад mTOR регулирует возбудимость нейронов и процессы синаптогенеза. Гиперактивация каскада повышает риск эпилепсии, интеллектуальных нарушений и расстройств аутистического спектра [4]. До 90% пациентов страдают от нейропсихиатрических расстройств, ассоциированных с ТС (TAND, TSC associated neuropsychiatric disorders). В головном мозге пациентов наблюдаются различные структурные аномалии, включая пороки развития коры (корковые туберы), опухоли (СЭГА) и аномалии миелинизации, которые тесно связаны с выраженностью неврологических и когнитивных симптомов [22].

■ РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ EGF В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

EGF и его рецептор EGFR выступают важными регуляторами клеточного роста и дифференцировки, поскольку активируют сигнальные каскады (PI3K/Akt, MAPK/ERK и др.), обеспечивающие контроль основных клеточных процессов [13, 18]. Повышенная экспрессия EGFR рассматривается как один из ключевых факторов, способствующих формированию онкологических и гиперпролиферативных процессов [23].

Современные исследования показали, что экспрессия EGF и EGFR значительно повышена в пораженных при ТС тканях, особенно в корковых туберах и СЭГА [23, 24]. Эти изменения обусловлены гиперактивацией mTORC1, одним из эффектов которой является увеличение экспрессии EGFR в клетках [23, 25].

Известно, что EGF-сигналинг участвует в нейрогенезе, а уровень экспрессии EGFR особенно высок в нейронах. В работе Dooves et al., 2021 г., анализ данных РНК-секвенирования показал, что астроциты, дифференцированные из стволовых клеток пациентов с ТС, секретируют повышенное количество лигандов EGFR – амфирегулина (AREG), трансформирующего фактора роста альфа (TGFα) и других [22]. Эти факторы увеличивают количество рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в

нейронах, нарушая баланс между ГАМКергической (тормозной) и глутаматергической (возбуждающей) передачей сигналов [26]. Результатом таких изменений становится повышение возбудимости нейрональной сети, обусловленное компенсаторными постсинаптическими механизмами или нарушением развития хлоридного градиента. Подобные процессы рассматриваются как основа нейропатологий при ТС, включая эпилепсию и расстройства аутистического спектра [22, 27]. Эти данные также согласуются с исследованиями на церебральных органоидах, где выявлено накопление каудальных поздних клеток – предшественников интернейронов (CLIP), характеризующихся сверхэкспрессией EGFR [22, 28]. Предполагается, что именно они могут быть источником формирования корковых туберов и СЭГА [22].

Помимо поражений ЦНС, повышенная зависимость от EGF наблюдается в клетках легочного ЛАМ, встречающегося как в спорадической форме, так и ассоциированного с ТС [7, 29]. Для изучения роли EGF-сигналинга в образовании ЛАМ Lemma с коллегами создали мышиную модель на основе клеточной линии LAM/TSC, выделенной из хилезного выпота пациента с ТС-ассоциированным ЛАМ [7, 23, 29]. Эти клетки были дефицитны по туберину (продукту гена TSC2) и продемонстрировали аномальное накопление EGFR в ядре, иницируя транскрипцию генов, регулирующих рост и выживание клеток. У мышей клетки LAM/TSC стимулировали лимфангиогенез и миграцию через лимфатические сосуды, что сопровождалось увеличением экспрессии маркера LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1) [23]. Данные процессы частично опосредуются EGFR-зависимыми механизмами. Блокада EGFR с помощью специфичных антител привела к снижению пролиферации и гибели клеток LAM/TSC, что указывает на потенциальную терапевтическую ценность таргетного ингибирования EGFR [7, 23].

Роль EGFR-сигналинга при ТС может дополниться недавно описанным механизмом с участием скаффолд-белка эзрина. Согласно последним данным, эзрин обеспечивает взаимодействие активированного EGFR с гамартином (TSC1), формируя сигнальный комплекс EGFR/AKT/TSC1, регулирующий активность mTORC1 [30]. При дефиците эзрина, эффективность эндоцитоза EGFR снижается, и рецептор задерживается на поверхности клетки. Поскольку запуск PI3K/AKT и MAPK/ERK каскадов происходит в том числе и на эндосомах, такая задержка приводит к ослаблению их сигнальной активности даже при высоких уровнях лиганда [30–32]. Дальнейшее изучение EGFR-эзрин-опосредованной регуляции mTORC1 может открыть новые направления исследований для понимания молекулярных основ патогенеза и клинического разнообразия ТС.

■ ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Помимо EGF, значительный вклад в патогенез ТС вносят и другие факторы роста, которые модулируют активность сигнального пути PI3K/Akt/mTOR.

Одним из ключевых является инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Его взаимодействие с рецептором IGF-1R запускает PI3K/Akt-каскад, который блокирует ингибирующее действие комплекса TSC1/TSC2 на mTOR [10]. В условиях ТС, когда функция комплекса уже нарушена, этот путь дополнительно усиливает гиперактивацию mTOR. Примечательно, что ингибирование mTOR лекарственными средствами (эверолимус, сиролимус) может приводить к компенсаторной активации IGF-1R-сигналинга через отрицательную обратную связь, восстанавливая активность Akt [33].

Этот механизм считается одной из причин снижения эффективности таргетной терапии аналогами рапамицина и развития резистентности, что неоднократно отмечалось в исследованиях [33–35].

Помимо IGF-1R, другие рецепторы факторов роста, такие как рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и рецептор фактора роста гепатоцитов (c-Met), также способны активировать PI3K, формируя перекрестное взаимодействие между сигнальными путями [18, 36]. В то же время замечено, что при некоторых мутациях в генах, кодирующих PDGFR, рецепторы могут препятствовать активации PI3K и ингибировать дальнейшую передачу сигнала от mTOR к эффекторам, частично ограничивая неконтролируемый клеточный рост [37].

Большое значение в патогенезе ТС имеет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В норме комплекс TSC1/TSC2 подавляет экспрессию VEGF через регуляцию HIF-1 α (индуцируемого гипоксией фактора-1) [18]. При ТС гиперактивация mTOR приводит к стабилизации HIF-1 α и резкому увеличению продукции VEGF, что отмечалось как при поражении внутренних органов, так и при ангиофиброзах лица [18]. Опухоли, развивающиеся при ТС, активно стимулируют как ангиогенез (через VEGF-A), так и лимфангиогенез (через VEGF-C и VEGF-D) [18, 23, 38]. VEGF-D, в частности, способствует васкуляризации АМЛ, обеспечивая доставку кислорода и питательных веществ, необходимых для прогрессирования опухоли и подавления апоптоза [39]. При ЛАМ повышенные уровни VEGF-D стимулируют массовое разрастание лимфатических сосудов, способствуя деструкции легочной ткани [38]. Кроме того, уровень VEGF-D в сыворотке крови коррелирует с тяжестью ЛАМ [40].

Кроме VEGF, исследование тканей СЭГА и корковых туберозов пациентов выявило повышенную экспрессию EGF, HGF и VEGF, а также их рецепторов, что дополнительно подтверждает связь между нарушением регуляции факторов роста и гиперактивацией mTOR [18].

Клиническое значение могут иметь и другие факторы. Так, повышенный уровень трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α) был обнаружен на повышенном уровне в сыворотке пациентов с ТС при наличии АМЛ, по сравнению с пациентами без АМЛ, что позволяет рассматривать TGF- α как потенциальный маркер опухолевого процесса [41].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Эверолимус, ингибитор mTOR, является основным препаратом для лечения ТС и его ключевых проявлений: СЭГА, почечных АМЛ и фармакорезистентной эпилепсии [42].

Несмотря на доказанную эффективность, применение эверолимуса связано с рядом ограничений, которые проявляются как в недостаточной терапевтической реакции, так и в нежелательных эффектах [24]. У части пациентов препарат обеспечивает лишь минимальное уменьшение размеров опухолей, не предотвращает рецидивы или оказывает слабое влияние на симптомы TAND [42–44]. Кроме того, около трети пациентов могут сталкиваться с тяжелыми побочными эффектами, включая изъязвление слизистой ротовой полости, пневмоцистную пневмонию, вторичные иммунодефицитные состояния и анафилактические реакции [42, 45]. Большинство побочных эффектов имеют легкую или умеренную степень тяжести и купируются коррекцией дозы или временной отменой препарата, однако высокий риск их наличия

требуется тщательного мониторинга и ограничивает возможность длительной терапии у части пациентов [45].

При регулярном приеме эффект эверолимуса на АМЛ и СЭГА проявляется в снижении пролиферации и уменьшении размеров опухолей, однако после прекращения приема препарата опухоли имеют тенденцию к восстановлению прежнего размера [43]. Этот факт подчеркивает неопределенность в вопросе продолжительности терапии: до сих пор неизвестно, как долго следует поддерживать терапию после достижения ремиссии.

Эффективность эверолимуса ограничена и при отдельных специфических проявлениях ТС. Одной из ведущих причин смертности пациентов с ТС являются поражения почек, включающие как АМЛ, так и множественные кисты, особенно характерные при делеции *TSC2/PKD1* [8, 20]. Отмечено, что среди детей кисты почек встречаются чаще, чем АМЛ [46]. Данные о влиянии эверолимуса на кистозные изменения противоречивы: препарат способствует уменьшению мелких кист вплоть до их полного исчезновения, однако крупные кисты часто остаются резистентными к терапии [1]. Кроме того, долгосрочное влияние ингибиторов mTOR на прогрессирование хронической болезни почек при ТС остается недостаточно изученным [47, 48]. С учетом этих ограничений особую актуальность приобретает разработка новых таргетных подходов, направленных именно на специфические поражения почек, включая кистозные изменения.

Помимо почечных проявлений, особое внимание стоит уделить лечению ЛАМ, преимущественно встречающегося у женщин. Эверолимус стабилизирует показатели функции легких, включая объем форсированного выдоха за 1 секунду и форсированную жизненную емкость легких [49]. Однако поддержание эффекта может требовать длительного, даже пожизненного приема [49, 50]. В этом случае отдельные сложности связаны с негативным влиянием препарата на репродуктивную функцию, включая нарушения менструального цикла и задержку полового созревания у девочек-подростков [33, 51, 52].

Кроме того, нерешенными остаются вопросы терапии нейropsychиатрических расстройств, ассоциированных с ТС, и фармакорезистентных эпилепсий. Существующие подходы, включая эверолимус, не обеспечивают адекватного контроля симптомов, что создает значительное бремя для пациентов и их семей [44].

Серьезной проблемой остаются рецидивы роста опухолей после отмены эверолимуса, которые наблюдаются при лечении как СЭГА, так и АМЛ [22, 28]. Эффективность препарата ограничена несколькими молекулярными механизмами. Во-первых, блокада mTORC1 вызывает компенсаторную активацию Akt, что ослабляет терапевтический эффект и может стимулировать рост опухоли [33]. Предполагается, что данный механизм связан с усилением сигналинга рецептора IGF-1R [34, 35]. Во-вторых, эверолимус селективно ингибирует комплекс mTORC1, не затрагивая mTORC2, который также способствует устойчивой активации путей пролиферации и выживания клеток [16].

Таким образом, даже при значимых клинических результатах эверолимус не решает всех терапевтических задач при ТС. Наиболее острыми остаются вопросы преодоления компенсаторной активации Akt, снижения риска рецидивов после отмены препарата, разработки безопасных стратегий для длительного лечения и повышения эффективности лечения кист почек и TAND и другие. Решение этих задач может

потребовать поиска новых терапевтических мишеней и персонализированных биомаркеров, а также глубокого изучения молекулярно-клеточных механизмов различных проявлений ТС, включая неврологические нарушения.

■ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА КАК НОВАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Ограничения существующих подходов подчеркивают необходимость разработки новых терапевтических стратегий лечения ТС. Хирургическая резекция опухолей, таких как СЭГА и АМЛ, часто затруднена из-за их локализации, сопряжена с высоким риском осложнений и не предотвращает рецидивов [51]. Поэтому сохраняется потребность в поиске эффективных неинвазивных методов терапии.

Накопленные экспериментальные данные указывают на сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGF/EGFR) как на перспективную терапевтическую мишень. Клетки с дефицитом туберина (*TSC2*) демонстрируют повышенную зависимость от EGF-сигналинга для поддержания клеточного цикла [7, 29]. В исследованиях *in vitro* на клетках почечных АМЛ и ЛАМ, полученных от пациентов с патогенными вариантами в гене *TSC2*, блокада EGFR оказывала более выраженное антипролиферативное действие, чем ингибирование mTOR [7, 23, 29].

Эти наблюдения подтверждаются и на животных моделях: у мышей с ЛАМ терапия антителами к EGFR не только подавляла рост *TSC2*-дефицитных клеток, но и восстанавливала нормальную морфологию легочной ткани, предотвращая дегенерацию альвеолярных стенок, патологический ангиогенез и лимфангиогенез [23]. Важным преимуществом таргетной терапии, направленной на EGFR, по сравнению с ингибиторами mTOR является потенциально более благоприятный профиль безопасности. Данный подход позволяет специфически действовать на патологические *TSC2*-дефицитные клетки, а также избегать нежелательных токсических эффектов, характерных для аналогов рапамицина [38].

Доказательства релевантности этой стратегии получены и на клинических моделях. Так, афатиниб – селективный ингибитор протеинтирозинкиназных рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста) – показал эффективное снижение опухолевой нагрузки и размеров СЭГА в моделях церебральных органоидов [24].

Перспективность поиска новых терапевтических мишеней усиливается возможностью комбинированной терапии: например, блокада факторов роста, таких как EGFR, HGF и VEGF, в сочетании с рапамицином позволяет одновременно уменьшать размеры корковых туберов или СЭГА и снижать токсичность mTOR-ингибиторов [18]. Другой потенциальной стратегией, нацеленной на восходящие регуляторы пути mTOR, может стать ингибирование фарнезилтрансферазы, необходимой для активации Rheb – главного регулятора киназной активности mTORC1 [53]. Исследования в этой области продолжаются, однако они подтверждают значимость расширения спектра терапевтических стратегий за пределы прямого ингибирования mTOR.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберозный склероз, будучи мультисистемным заболеванием, патогенез которого неразрывно связан с гиперактивацией mTOR-сигнального пути, продолжает представлять значительные терапевтические трудности. Несмотря на то, что ингибиторы

mTORC1, в частности эверолимус, стали стандартом лечения ключевых проявлений ТС, таких как СЭГА и АМЛ, их применение ограничено неполным ответом, побочными эффектами, рецидивами и слабой эффективностью при нейропсихиатрических расстройствах и кистозных поражениях почек.

В настоящей работе мы обобщили данные, указывающие на критическую роль EGF-сигналинга в патогенезе ТС. Усиленная пролиферация TSC1/TSC2-дефицитных клеток в пораженных тканях сопровождается повышенной экспрессией EGFR и его лигандов. Экспериментальные исследования демонстрируют, что ингибирование EGFR афатинибом не только эффективно подавляет рост опухолей, но и позволяет преодолеть механизмы резистентности, характерные для эверолимуса.

Таким образом, фокус на EGFR как на новую терапевтическую мишень представляется перспективным для разработки новых методов лечения ТС и может стать основой для комбинированной терапии, способной компенсировать ограничения, присущие терапии эверолимусом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mekahli D, Müller R.U., Marlais M., et al. Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: a consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & Kidney Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2024 Jun; 20(6):402–420. doi: 10.1038/s41581-024-00818-0
2. O'Callaghan F.J., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998 May 16;351(9114):1490. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78872-3
3. Northrup H, Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243–54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
4. Pfirrmann P., Combe C., Rigothier C. Tuberous sclerosis complex: A review. *Rev Med Interne.* 2021 Oct;42(10):714–721. (in French). doi: 10.1016/j.revmed.2021.03.003
5. Grigoryeva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S., Belousova E.D. A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(1):1–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-003 (in Russian).
6. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820–3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820
7. Lesma E., Ancona S., Sirchia S.M., Orpianesi E. et al. TSC2 epigenetic defect in primary LAM cells. Evidence of an anchorage-independent survival. *J Cell Mol Med.* 2014 May;18(5):766–79. doi: 10.1111/jcmm.12237
8. Henske E.P., Scheithauer B.W., Short M.P., et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet.* 1996 Aug;59(2):400–6.
9. Polchi A., Magini A., Meo D.D., et al. mTOR Signaling and Neural Stem Cells: The Tuberous Sclerosis Complex Model. *Int J Mol Sci.* 2018 May 16;19(5):1474. doi: 10.3390/ijms19051474
10. Charar C., Gruenbaum Y. Lamins and metabolism. *Clin Sci (Lond).* 2017 Jan 1;131(2):105–111. doi: 10.1042/CS20160488
11. Moschetta M., Reale A., Marasco C., et al. Therapeutic targeting of the mTOR-signalling pathway in cancer: benefits and limitations. *Br J Pharmacol.* 2014 Aug;171(16):3801–13. doi: 10.1111/bph.12749
12. Dorofeeva M.Y., Sakharova O.V. PI3K/AKT/mTOR signalling pathway as a target of pathogenetic therapy of tuberous sclerosis. *Medical Council.* 2012;1:90–103. (in Russian).
13. Gomez-Pinillos A., Ferrari A.C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Jun;26(3):483–505, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.02.014
14. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet.* 2006 Aug;7(8):606–19. doi: 10.1038/nrg1879
15. Fruman D.A., Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Feb;13(2):140–56. doi: 10.1038/nrd4204
16. Tan H.K., Moad A.I., Tan M.L. The mTOR signalling pathway in cancer and the potential mTOR inhibitory activities of natural phytochemicals. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6463–75. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6463
17. Porta C., Paglino C., Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol.* 2014 Apr 14;4:64. doi: 10.3389/fonc.2014.00064.
18. Parker W.E., Orlova K.A., Heuer G.G., et al. Enhanced epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor expression in tuberous sclerosis complex. *Am J Pathol.* 2011 Jan;178(1):296–305. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.031
19. Giamundo G., Intartaglia D., Del Prete E., et al. Ezrin defines TSC complex activation at endosomal compartments through EGFR-AKT signaling. *Elife.* 2025 Feb 12;13:RP98523. doi: 10.7554/eLife.98523
20. Shepherd C.W., Gomez M.R., Lie J.T., Crowson C.S. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991 Aug;66(8):792–6. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61196-3

21. Morozov S.L., Piruzieva O.R., Podgornyy A.N. et al. Surgical Methods of Treating Kidneys for Tuberous Sclerosis in Children: A Series of Clinical Cases. *Pediatrics*. Eastern Europe, 2023;11(4):544–554. doi: 10.34883/PI.2023.11.4.011 (in Russian).
22. Dooves S., van Velthoven A.J.H., Suciati L.G., Heine V.M. Neuron-Glia Interactions in Tuberous Sclerosis Complex Affect the Synaptic Balance in 2D and Organoid Cultures. *Cells*. 2021 Jan 12;10(1):134. doi: 10.3390/cells10010134
23. Lesma E., Chiaramonte E., Ancona S., et al. Anti-EGFR antibody reduces lung nodules by inhibition of EGFR-pathway in a model of lymphangioleiomyomatosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:315240. doi: 10.1155/2015/315240
24. Schachenhofer J., Gruber V.E., Fehrer S.V., et al. Targeting the EGFR pathway: An alternative strategy for the treatment of tuberous sclerosis complex? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2024 Apr;50(2):e12974. doi: 10.1111/nan.12974
25. Lin W., Wan X., Sun A., et al. RUNX1/EGFR pathway contributes to STAT3 activation and tumor growth caused by hyperactivated mTORC1. *Mol Ther Oncolytics*. 2021 Oct 28;23:387–401. doi: 10.1016/j.omto.2021.10.009
26. Wong R.W., Guillaud L. The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Apr-Jun;15(2–3):147–56. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.01.004
27. Feliciano D.M., Lin T.V., Hartman N.W., et al. A circuitry and biochemical basis for tuberous sclerosis symptoms: from epilepsy to neurocognitive deficits. *Int J Dev Neurosci*. 2013 Nov;31(7):667–78. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.02.008
28. Eichmüller O.L., Corsini N.S., Vértessy A., et al. Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects. *Science*. 2022 Jan 28;375(6579):eabf5546. doi: 10.1126/science.abf5546
29. Lesma E., Sirchia S.M., Ancona S., et al. The methylation of the TSC2 promoter underlies the abnormal growth of TSC2 angiomyolipoma-derived smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2009 Jun;174(6):2150–9. doi: 10.2353/ajpath.2009.080799
30. Giamundo G., Intartaglia D., Del Prete E., et al. Ezrin defines TSC complex activation at endosomal compartments through EGFR-AKT signaling. *Elife*. 2025 Feb 12;13:RP98523. doi: 10.7554/eLife.98523
31. Wen T., Thapa N., Cryns V.L., Anderson R.A. Regulation of Phosphoinositide Signaling by Scaffolds at Cytoplasmic Membranes. *Biomolecules*. 2023 Aug 24;13(9):1297. doi: 10.3390/biom13091297
32. Taub N., Teis D., Ebner H.L., et al. Late endosomal traffic of the epidermal growth factor receptor ensures spatial and temporal fidelity of mitogen-activated protein kinase signaling. *Mol Biol Cell*. 2007 Dec;18(12):4698–710. doi: 10.1091/mbc.e07.02-0098
33. Tabernero J., Rojo F., Calvo E., et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1603–10. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5482
34. Wan X., Harkavy B., Shen N., et al. Rapamycin induces feedback activation of Akt signaling through an IGF-1R-dependent mechanism. *Oncogene*. 2007 Mar 22;26(13):1932–40. doi: 10.1038/sj.onc.1209990
35. Lamhamed-Cherradi S.E., Menegaz B.A., Ramamoorthy V., et al. IGF-1R and mTOR Blockade: Novel Resistance Mechanisms and Synergistic Drug Combinations for Treating Sarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Aug 30;108(12):djw182. doi: 10.1093/jnci/djw182
36. Zhang H., Bajraszewski N., Wu E., et al. PDGFRs are critical for PI3K/Akt activation and negatively regulated by mTOR. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):730–8. doi: 10.1172/JCI28984
37. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*. 2004 Aug 15;18(16):1926–45. doi: 10.1101/gad.1212704
38. Lesma E., Eloisa C., Isala E., et al. Development of a lymphangioleiomyomatosis model by endonasal administration of human TSC2-/- smooth muscle cells in mice. *Am J Pathol*. 2012 Sep;181(3):947–60. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.05.017
39. Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C., et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 26;2:16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35
40. Young L., Lee H.S., Inoue Y., et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):445–52. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70090-0
41. Balthazard R., Drouin-Engler R.M., Bertrand S., et al. Distinct peripheral pro-inflammatory profile associated with tuberous sclerosis complex and epilepsy. *Epilepsia*. 2025 Apr;66(4):1288–1303. doi: 10.1111/epi.18261
42. Cockrell I., Christensen J., Hoei-Hansen C.E., et al. Effectiveness and safety of everolimus treatment in patients with tuberous sclerosis complex in real-world clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Dec 2;18(1):377. doi: 10.1186/s13023-023-02982-1
43. Bissler J.J., Nonomura N., Budde K., et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0201005. doi: 10.1371/journal.pone.0201005
44. Krueger D.A., Sadhwani A., Byars A.W., et al. Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Nov 12;4(12):877–887. doi: 10.1002/acn3.494
45. Davies M., Saxena A., Kingswood J.C. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 15;12(1):35. doi: 10.1186/s13023-017-0581-9
46. Luo Q., Zheng X., Xu Y., et al. The role and mechanism of TSC in kidney diseases: a literature review. *BMC Nephrol*. 2025 Jul 1;26(1):316. doi: 10.1186/s12882-025-04260-7
47. Banerjee S., Feldenberg L.R. Everolimus on cystic kidney disease burden reduction in pediatric tuberous sclerosis complex patients: a case series. *BMC Nephrol*. 2024 Oct 24;25(1):376. doi: 10.1186/s12882-024-03743-3
48. Walz G., Budde K., Mannaa M., et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):830–40. doi: 10.1056/NEJMoa1003491
49. Goldberg H.J., Harari S., Cottin V., et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):783–94. doi: 10.1183/09031936.00210714
50. Hu S., Wu X., Xu W., et al. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Aug 20;14(1):206. doi: 10.1186/s13023-019-1178-2
51. Ruiz-Falcó Rojas M.L., Feucht M., Macaya A., et al. Real-World Evidence Study on the Long-Term Safety of Everolimus in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Final Analysis Results. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 8;13:802334. doi: 10.3389/fphar.2022.802334
52. Danasagarane G., Tinois J., Sahler Y., et al. Subependymal giant-cell astrocytoma: A surgical review in the modern era of mTOR inhibitors. *Neurochirurgie*. 2022 Dec;68(6):627–636. doi: 10.1016/j.neuchi.2022.07.003
53. Basso A.D., Mirza A., Liu G., et al. The farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 (lonafarnib) inhibits Rheb farnesylation and mTOR signaling. Role in FTI enhancement of taxane and tamoxifen anti-tumor activity. *J Biol Chem*. 2005 Sep 2;280(35):31101–8. doi: 10.1074/jbc.M503763200



Саркисян Е.А.¹✉, Ворона Л.Д.^{1,2}, Большаева А.О.¹, Шабанова А.С.¹, Зизюкина К.С.¹,
Мущерова Д.М.¹, Морозов С.Л.^{1,3}, Шумилов П.В.¹

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

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

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Нунан-подобный синдром в практике врача- неонатолога и педиатра: схожесть и различия с известным синдромом Нунан (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Морозов С.Л., Шумилов П.В.; анализ и подготовка данных, написание текста – Большаева А.О., Шабанова А.С., Зизюкина К.С., Мущерова Д.М.; научное редактирование – Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Морозов С.Л., Шумилов П.В.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Ворона Л.Д., Большаева А.О., Шабанова А.С., Зизюкина К.С., Мущерова Д.М., Морозов С.Л., Шумилов П.В. Нунан-подобный синдром в практике врача-неонатолога и педиатра: схожесть и различия с известным синдромом Нунан (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):436–449. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.020>

Подана: 21.05.2025

Принята: 29.08.2025

Контакты: heghinesarg@gmail.com

Резюме

Синдром Нунан (МКБ-10: Q87.1, OMIM #163950) – это мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутациями в генах, кодирующих белки универсального каскада клеточного сигналинга RAS-MAPK, включающего PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, LZTR1. Наиболее характерными проявлениями данного синдрома выступают лицевой дисморфизм, врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы и низкорослость. Другое заболевание, описанное позднее, Нунан-подобный синдром (МКБ-10: Q87.8; OMIM #613563) – патология, фенотипически аналогичная синдрому Нунан, но ассоциирующаяся с мутацией в гене CBL. В ряде случаев новое заболевание характеризуется развитием ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, клинически проявляющегося анемией, лейкоцитозом, тромбоцитопенией и инфильтрацией моноцитарных и гранулоцитарных клеток в различных органах, главным образом в селезенке. Представленная ниже статья посвящена дифференциально-диагностическим особенностям Нунан-подобного синдрома и синдрома Нунан с акцентированием внимания на вариативности клинических проявлений в разном возрасте и уникальной схожести фенотипов данных заболеваний, особенностях диагностики и новых методах лечения, включая таргетную терапию.

Ключевые слова: синдром Нунан, Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, пятна цвета «кофе с молоком», ювенильная ксантогранулема, гепатоспленомегалия, болезнь моямая

Sarkisyan H.¹ ✉, Vorona L.^{1,2}, Bolshepaeva A.¹, Shabanova A.¹, Zizyukina K.¹,
Muscherova D.¹, Morozov S.^{1,3}, Shumilov P.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Children Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Noonan-Like Syndrome in the Practice of Neonatologists and Pediatricians: Similarities with and Differences from the Well-Known Noonan Syndrome (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept – Sarkisyan H., Vorona L., Morozov S., Shumilov P.; data analysis and preparation, text
writing – Bolshepaeva A., Shabanova A., Zizyukina K., Muscherova D.; scientific editing – Sarkisyan H., Vorona L., Morozov S.,
Shumilov P.

For citation: Sarkisyan H., Vorona L., Bolshepaeva A., Shabanova A., Zizyukina K., Muscherova D., Morozov S., Shumilov P. Noonan-
Like Syndrome in the Practice of Neonatologists and Pediatricians: Similarities with and Differences from the Well-Known
Noonan Syndrome (A Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):436–449. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.020>

Submitted: 21.05.2025

Accepted: 29.08.2025

Contacts: heghinesarg@gmail.com

Abstract

Noonan syndrome (ICD-10: Q87.1, OMIM #163950) is a multisystem disorder with an autosomal dominant inheritance pattern caused by mutations in genes encoding proteins of the universal cascade of cellular signaling RAS-MAPK, including PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, and LZTR1. The most characteristic manifestations of this syndrome are facial dysmorphism, congenital malformations of the cardiovascular system, and short stature. Another disorder described later, Noonan-like syndrome (ICD-10: Q87.8; OMIM #613563), is a pathology phenotypically similar to Noonan syndrome, but associated with a mutation in the CBL gene. In some cases, the new disease is characterized by juvenile myelomonocytic leukemia, clinically manifested by anemia, leukocytosis, thrombocytopenia and infiltration of monocytic and granulocytic cells in various organs, mainly in the spleen. The article is devoted to differential diagnostic features of Noonan and Noonan-like syndromes, focusing on the variability of clinical manifestations at different ages and the unique similarity of these diseases phenotypes, their diagnostic features and new treatment methods, including targeted therapy.

Keywords: Noonan syndrome, Noonan-like syndrome with juvenile myelomonocytic leukemia, café-au-lait spots, juvenile xanthogranuloma, hepatosplenomegaly, Moyamoya disease

■ ВВЕДЕНИЕ

RAS-патии – группа родственных генетических заболеваний, вызванных мутацией зародышевой линии в одном из генов, кодирующих компоненты сигнального пути RAS/MAPK, которые приводят к возникновению лицевого дисморфизма, врожденных пороков развития сердца или кардиомиопатии, аномалиям роста и скелета, задержке развития, умственной отсталости и предрасположенности к опухолевым заболеваниям [1, 2]. Это семейство расстройств встречается у 1 на 1000 новорожденных и включает в себя нейрофиброматоз 1-го типа (МКБ-10: Q85.0; OMIM #162200), синдром Нунан (МКБ-10: Q87.1; OMIM #163950), Нунан-подобный синдром с рыхлыми анагеновыми волосами (МКБ-10: Q87.1; OMIM #607721), Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (МКБ-10: Q87.8; OMIM #613563), кардио-фасцио-кожный синдром (МКБ-10: Q87.8; OMIM #1151500), синдром Костелло (МКБ-10: Q87.8; OMIM #218040), синдром Легиуса (МКБ-10: Q85.8; OMIM #611431) и другие [1, 2].

Наиболее часто встречаемый и самый известный из описанной группы синдром Нунан (Noonan syndrome, CN, синдром Ульриха – Нунан, тернероидный синдром с нормальным кариотипом, МКБ-10: Q87.1; OMIM #163950) является мультисистемным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, вызываемым мутациями в генах, которые кодируют белки универсального каскада клеточного сигнала RAS-MAPK, и относящимся к широкой группе расопатий [3, 4].

Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него (ЮММЛ, МКБ-10: Q87.8; OMIM #613563) – генетическое заболевание, связанное с гетерозиготной мутацией гена CBL, расположенного на хромосоме 11q23 [5, 6]. Нунан-подобный синдром, будучи относительно новым заболеванием, остается недостаточно изученным, мало информации об этой патологии встречается и в русскоязычных источниках, что создает значительные трудности для ее диагностики. Фенотипическое сходство с синдромом Нунан создает сложности для разграничения этих двух состояний, что является критически важной задачей для постановки точного диагноза, разработки тактики лечебно-диагностических мероприятий и определения дальнейшего прогноза.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение актуальной информации из русскоязычных и зарубежных источников с описанием дифференциально-диагностических особенностей Нунан-подобного синдрома и синдрома Нунан.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе написания работы был проведен обзор исторической и современной отечественной и зарубежной литературы. Поиск осуществлялся по ключевым словам «расопатии», «синдром Нунан», «Нунан-подобный синдром», «мутация гена CBL» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLIBRARY.RU, ResearchGate.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Историческая справка

Изначально синдром Нунан считался одним из вариантов синдрома Тернера (Turner syndrome), пока детский кардиолог Jacqueline Noonan не описала новую нозологию с характерными клиническими проявлениями. В исследовании, проведенном в 1959 году, были обследованы 833 ребенка с врожденными пороками сердца на предмет наличия дополнительных внесердечных аномалий [7]. У 9 детей со стенозом легочной артерии были выявлены характерные черты лица, включающие гипертелоризм, птоз, низко посаженные уши, перепончатую шею, низкий рост, пороки развития скелета и значительные деформации грудной клетки [8, 9]. J. Noonan назвала этот синдром «гипертелоризм с фенотипом Тернера», а впоследствии для обозначения данного заболевания стали использовать отдельный термин «синдром Нунан» [7].

В 2010 году впервые было описано другое заболевание, которое фенотипически напоминает синдром Нунан, но имеет иные патологические генетические варианты, – Нунан-подобный синдром, ассоциированный с нарушениями в гене CBL (Casitas B-lineage lymphoma, В-клеточная лимфома Каситас). Первый ген семейства CBL был открыт в 1989 году. Им оказался выделенный у мышей из озера Каситас вирусный онкоген, экспрессия которого вызывает Т- и В-клеточные лимфомы, эритролейкоз и миелоидный лейкоз. Впоследствии ген получил название В-клеточная лимфома Каситас [10, 11].

Эпидемиология

Синдром Нунан встречается с частотой 1 на 1000–2500 новорожденных, хотя считается, что умеренная экспрессия наблюдается у 1 из 100 живорожденных. Мутация гена CBL, в отличие от синдрома Нунан, встречается не более чем в 1% случаев [3, 5].

Стоит отметить, что на данный момент нельзя выделить этническую предрасположенность к синдрому Нунан [3, 12]. Однако в 2025 году Reynolds G. et al. представили ретроспективный анализ 143 случаев пациентов с синдромом Нунан и связанными с ним расстройствами (75 мужчин и 68 женщин). Было установлено, что 83,9% из них имели итальянское происхождение, 11,2% – североафриканское, 4,2% – европейское (не итальянское) и 0,7% – южноамериканское [13]. О региональной распространенности Нунан-подобного синдрома пока данных нет.

Основные причинные и патогенетические звенья

Синдром Нунан наследуется по аутосомно-доминантному типу и является генетически неоднородным заболеванием, развивающимся в результате нарушений RAS-MAPK сигнального пути. Данный путь представляет собой последовательную цепь взаимодействующих белков и отвечает за процессы клеточной дифференцировки, пролиферации, органогенеза и миграции [12, 14, 15]. Мутации в генах PTPN11 (примерно у половины пациентов с синдромом Нунан), SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, LZTR1, кодирующих белки RAS-MAPK, приводят к постоянной активации пути и невозможности его регуляции [12, 16, 17]. De novo мутации встречаются в 35–70% случаев [3, 12]. По результатам исследования Barbero et al., проведенного в Научно-исследовательском институте Vall d'Hebron в Барселоне в 2024 году, среди 121 пациента с молекулярно-верифицированным диагнозом «RAS-патия» синдром Нунан

был самым часто встречающимся заболеванием, а наиболее поражаемым геном был RPTN11, за которым следовали нарушения в генах SOS1, RAF1, LZTR1 и RIT1 [16].

Белок CBL, обуславливающий формирование Нунан-подобного синдрома, является протоонкогеном и кодирует E3 убиквитинлигазу, в первую очередь функционирующую как отрицательный регулятор нескольких сигнальных путей рецепторной тирозинкиназы, включая путь RAS-MAPK, нацеливаясь на рецепторы для деградации [18]. Белок CBL структурно организован из нескольких функциональных доменов: N-концевого домена связывания тирозинкиназ (TKB, tyrosine kinase binding), альфа-спиральной линкерной области (LHR, linker helix region), RING-домена (Really Interesting New Gene), области, богатой пролином, и C-концевого убиквитин-ассоциированного домена (UBA, ubiquitin-associated), ответственного за димеризацию и межбелковые взаимодействия [19]. LHR- и RING-домены совместно опосредуют убиквитинирование белков-мишеней [20], причем ключевую роль в этом процессе играет фосфорилирование остатка тирозина Tyr371 в LHR-домене, необходимое как для активации E3-лигазной функции CBL, так и для его взаимодействия с сигнальными белками [21, 22]. Мутации в доменах LHR или RING приводят к снижению E3-лигазной активности и связаны с развитием синдрома CBL и ЮММЛ [19].

Стоит также отметить, что основной мишенью белков CBL в кроветворных клетках является тирозинкиназа JAK2 (Janus kinase 2, янускиназа 2), участвующая в передаче сигналов семейства рецепторов цитокинов II типа, включая интерферон, эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и многие интерлейкины. Мутация CBL подавляет стабильность JAK2 и передачу сигналов через адаптерный белок лимфоцитов (LNK, lymphocyte adapter protein), что приводит к гематологическим и иммунологическим проявлениям. Так, делеции CBL и мутации потери функции были обнаружены при различных миелоидных злокачественных новообразованиях, включая миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и, в частности, синдром перекрытия МДС/МПН [23].

Основные клинические проявления

Синдром Нунан и Нунан-подобный синдром порой имеют настолько схожие клинические проявления, что провести дифференциальную диагностику между этими нозологиями, основываясь исключительно на характерных клинических проявлениях, бывает затруднительно. Первыми проявлениями синдромальной патологии, позволяющими заподозрить диагноз, выступают лицевые и скелетные аномалии, а также пороки сердечно-сосудистой системы, которые могут быть выявлены уже в родильном доме при осмотре неонатолога и при проведении кардиоскрининга.

Лицевой дисморфизм. Диагноз часто базируется на характерных фенотипических проявлениях. В неонатальном периоде среди лицевых изменений выделяют: увеличение мозгового отдела черепа относительно лицевого, высокий и широкий лоб, гипертелоризм с наклоненными вниз глазными щелями, птоз и эпикант, короткий широкий нос со вдавленным корнем и расширенным кончиком, короткую шею, готическое небо, низко посаженные и завернутые назад уши, микрогнатию, избыток затылочной кожи с низкой задней линией роста волос [2, 3]. В детском возрасте часто наблюдается гипомимия, напоминающая миопатическую. К подростковому периоду формируется характерная треугольная форма лица: широкий лоб, сужающийся

к заостренному подбородку. Глаза становятся менее выпуклыми, черты лица – более четкими. Удлиняется шея, что визуально выделяет кожную складку или выступающую трапецевидную мышцу [17, 24].

Поражение сердечно-сосудистой системы. Одним из главных клинических проявлений синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома является наличие врожденного порока сердца у 50–80% пациентов. Наиболее часто диагностируемым является стеноз клапана легочной артерии, встречающийся в 25–71% случаев [2, 3, 15, 24]. У 10–29% пациентов с синдромом Нунан встречается гипертрофическая кардиомиопатия. Обычно она проявляется в раннем возрасте, более чем у половины пациентов с гипертрофической кардиомиопатией диагноз ставится в возрасте до 6 месяцев. Также встречаются дефекты межпредсердной перегородки (4–57%), дефекты межжелудочковой перегородки (1–14%), дефекты атриовентрикулярного канала (1–13%), аномалии митрального клапана (2–17%), коарктация аорты (2–9%), открытый артериальный проток (1–6%) и тетрада Фалло (1–4%) [24].

У большинства пациентов часто выявляются электрокардиографические отклонения, несмотря на отсутствие сопутствующих структурных дефектов сердца. Может наблюдаться резкое отклонение электрической оси вправо, левожелудочковая гемблокада или комплекс RSR' в отведении V1 [24].

Скелетные аномалии. Как синдром Нунан, так и Нунан-подобный синдром характеризуются рядом скелетных аномалий. По данным различных исследований, у 28–95% пациентов наблюдается характерная деформация грудной клетки, включающая килевидную верхнюю часть и воронкообразную нижнюю часть грудины. К аномалиям опорно-двигательного аппарата относятся вальгусная деформация локтевых суставов, лучелоктевой синостоз, брахидактилия и клинодактилия V пальца. Распространенные челюстно-лицевые особенности включают микрогнатию, готическое небо и скученность зубов [24, 25].

Антропометрические показатели. Пациенты обычно рождаются с нормальными антропометрическими показателями, соответствующими гестационному возрасту. Но в течение первого года жизни кривая роста таких детей часто имеет тенденцию к снижению, что может быть ключом к постановке диагноза [17, 24]. В период с 2 лет и до наступления полового созревания средний рост обычно соответствует третьему центиллю. В подростковом возрасте наблюдается замедление темпов роста. Во взрослом возрасте окончательный рост достигает нижних границ нормы, составляя 161–167 см у мужчин и 150–155 см у женщин [24].

Поражения почек. Почечные аномалии встречаются примерно у 11% пациентов. Наиболее распространено расширение почечной лоханки (пиелозектазия), реже наблюдается удвоение чашечно-лоханочной системы, незначительные ротационные аномалии, дистальный стеноз мочеточника, гипоплазия почки, односторонняя агенезия почки, односторонняя эктопия почки, а также двусторонние кисты с рубцеванием и гидронефроз [24].

Патология половой системы. У мальчиков в 60–80% наблюдается крипторхизм, встречается недостаточный сперматогенез, половое развитие и фертильность могут быть в норме или задерживаться. У девочек, как правило, фертильность сохранена, а половое созревание также может задерживаться, средний возраст менархе $14,6 \pm 1,17$ года.

В 2022 году G. Papadopoulos, A. Papadopoulou et al. были опубликованы результаты исследования, проводившегося в Греции, где обследовали когорту из 86 пациентов с синдромом Нунан и Нунан-подобным синдромом. На момент постановки диагноза средний возраст пациентов составил $4,4 \pm 4,74$ года (от 1 месяца до 19 лет), при этом пациенты мужского пола преобладали над женским. Наряду с половыми особенностями, авторы представили следующие данные: наиболее распространенными отличительными признаками заболевания у пациентов были краниофациальные дисморфизмы (98,8%), низкий рост (67,4%), а также стеноз легочной артерии (47,7%) [3].

У пациентов с синдромом Нунан и Нунан-подобным синдромом дополнительно выделяются умственная отсталость, дисплазия лимфатических сосудов, нейросенсорная тугоухость и повышенная кровоточивость. Также сообщалось о развитии гематологических раковых заболеваний и рабдомиосаркомы [3, 26, 27].

Особые клинические проявления Нунан-подобного синдрома

Клиническая картина Нунан-подобного синдрома может полностью соответствовать клинике синдрома Нунан, что не позволяет установить четкую связь между генетическими нарушениями и фенотипом. У большинства пациентов мутация гена манифестирует в форме так называемого CBL-синдрома, характеризующегося комплексом признаков, которые включают лицевой дисморфизм, постнатальную задержку роста и скелетные аномалии, гипертрофическую кардиомиопатию и пороки сердца, крипторхизм, поражение почек, а также аутоиммунные явления, в частности васкулит [5, 24].

Важно отметить, что Нунан-подобный, или CBL-синдром все-таки имеет некоторые особенности течения, включая дерматологические нарушения, патологический ангиогенез и высокую онкогенную активность.

Дерматологические проявления. Для Нунан-подобного синдрома характерны дерматологические проявления, наиболее распространенными из которых являются пятна цвета «кофе с молоком», ювенильная ксантогранулема и гипотрихоз. В ряду клинических наблюдений описаны дополнительные кожные аномалии: множественные меланоцитарные невусы, поверхностные нейрофибромы и мастоцитоз, что расширяет спектр дерматологического фенотипа при данном синдроме [28].

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. Как было отмечено выше, данный синдром ассоциирован с повышенным риском развития ювенильной миеломоноцитарной лейкемии [5, 29]. До 20% детей с данным диагнозом содержат мутации CBL зародышевой линии. Клинически ювенильный миеломоноцитарный лейкоз проявляется анемией, лейкоцитозом, тромбоцитопенией и инфильтрацией моноцитарных и гранулоцитарных клеток в различных органах, главным образом в селезенке [19]. Из-за инфильтрации лейкозных клеток в селезенку и печень при ЮММЛ может возникать гепатоспленомегалия – отличительный признак при синдроме CBL, который возможен и при отсутствии явного миелопролиферативного процесса [19]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 2 года. Несмотря на спонтанную ремиссию, зарегистрированную у части пациентов с герминальными мутациями в генах RAS-пути (CBL, PTPN11), в большинстве случаев болезнь характеризуется агрессивным течением. На сегодняшний день единственным методом радикального лечения остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [30].

Следует отметить, что у пациентов с синдромом Нунан, ассоциированным с мутацией RPTN11, были зарегистрированы случаи развития ЮММЛ и других злокачественных новообразований [13].

Нарушения ангиогенеза. Мутацию CBL в зародышевой линии связывают с болезнью моямая (БММ, Moyamoya disease, МКБ: I67.5; OMIM #607151), так как длительная стимуляция пути RAS может индуцировать дисрегуляцию церебрального ангиогенеза [31].

Нарушение питания. Свыше половины детей грудного возраста с Нунан-подобным синдромом сталкиваются с тяжелыми нарушениями питания, требующими временного применения зондового кормления. В старшем возрасте у части пациентов отмечается развитие избегающе-ограничительного расстройства приема пищи (ARFID, Avoidant/restrictive food intake disorder), характеризующегося отказом от определенных продуктов или резким снижением объема потребляемой пищи [32].

На сегодняшний день представлено мало работ, сравнивающих особенности синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома. Как выше было сказано, G. Papadopoulos et al. в 2022 году проводили исследование, включающее 86 пациентов с диагнозами «синдром Нунан» и «Нунан-подобный синдром» [3]. Спустя 2 года, 3 марта 2024 года, Kristie Mar и Joseph M. Lam, описывая клинический случай Нунан-подобного синдрома, также представили результаты ретроспективного анализа 78 клинических случаев с CBL-расстройством, ранее описанных в научной литературе [28]. Ниже в табл. 1 представлена частота встречаемости основных клинических проявлений при Нунан-подобном синдроме и синдроме Нунан [3, 28].

По данным G. Papadopoulos, A. Papadopoulou et al., при синдроме Нунан и Нунан-подобном синдроме среди лицевых аномалий наиболее часто встречались антимонолоидный разрез глаз, птоз век, задняя ротация ушных раковин и гипертелоризм; кожные проявления чаще включали пятна цвета «кофе с молоком» и ювенильные ксантогранулемы. Системными доминирующими клиническими симптомами были задержка психомоторного развития, низкорослость, ювенильная миеломоноцитарная лейкемия и органомегалия [3].

Данные G. Papadopoulos, A. Papadopoulou et al. согласуются с наблюдениями Kristie Mar и Joseph M. Lam [3, 28]. Авторы также выделяют в качестве основных проявлений обоих синдромов лицевой дисморфизм, скелетные аномалии, поражения сердечно-сосудистой системы и низкорослость.

Таблица 1
Частота встречаемости основных клинических признаков Нунан-подобного синдрома и синдрома Нунан [3, 28]
Table 1
Frequency of occurrence of the main clinical signs of Noonan-like syndrome and Noonan syndrome [3, 28]

Признак	Частота встречаемости признака	
	по данным G. Papadopoulos, A. Papadopoulou et al. при синдроме Нунан и Нунан-подобном синдроме [3]	по данным Kristie Mar и Joseph M. Lam при Нунан-подобном синдроме [28]
Общее количество пациентов	86	78
Женский пол	34%	53,8%
Мужской пол	65%	46,1%
Средний возраст на момент постановки диагноза	4,4 года	2,4 года

Окончание таблицы 1

Лицевой дисморфизм		
Наклоненные вниз глазные щели	32,6%	9,7%
Повернутые кзади уши	–	8,2%
Гипертелоризм	41,9%	7,5%
Птоз	34,8%	9,0%
Эпикантальные складки	38,4%	5,2%
Низко посаженные уши	–	5,2%
Выступающие лобные бугры	–	4,5%
Толстые губы	–	3,7%
Низкая задняя линия роста волос	–	3,7%
Низко посаженные и завернутые назад уши	41,9%	–
Толстая шея	41,9%	–
Низкая переносица	39,5%	–
Микроцефалия	9,3%	–
Другое	–	43,3%
Кожные проявления		
«Кофе с молоком»	–	22,4%
Ювенильная ксантогранулема	–	16,3%
Истончение волос	–	10,2%
Гиперпигментация	–	6,1%
Дряблая кожа	–	4,1%
Множественные меланоцитарные невусы	–	2,0%
Грубость кожи	53,5%	–
Другое	–	38,9%
Системные проявления		
Задержка развития	–	14,8%
ЮММЛ	–	8,3%
Низкорослость	67,4%	7,9%
Органомегалия	–	7,4%
Врожденный порок сердца	72,1% (стеноз легочной артерии – 47,7%, гипертрофическая кардиомиопатия – 5,8%)	5,6%
Крипторхизм	25%	4,2%
Гипертония	–	3,2%
Широко расставленные соски	–	3,2%
Болезнь моямая	–	2,8%
Воронкообразная деформация грудной клетки	–	3,2%
Скелетные аномалии	46,5%	–
Неврологические особенности	39,5%	–
Заболевания почек	4,7%	–
Потеря слуха	1,2%	–
Другое	–	39,4%

Диагностика синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома

Ключевым методом диагностики RAS-патий в антенатальном периоде является ультразвуковое исследование, позволяющее выявить аномалии развития плода: увеличение воротникового пространства, расширенные яремные лимфатические мешки, кистозную гигрому, неиммунную водянку плода, плевральный или перикардиальный выпот, многоводие, врожденные пороки сердца и аномалии почек [17].

Группу высокого риска по синдрому Нунан и Нунан-подобному синдрому составляют беременные с неиммунной водянкой плода или увеличенным воротниковым пространством при нормальном кариотипе плода. В таких случаях рекомендовано проведение расширенного генетического тестирования, включающего проведение полноэкзомного секвенирования путем трансабдоминального амниоцентеза с последующим выделением дезоксирибонуклеиновой кислоты из амниотической жидкости [33]. Причиной неиммунной водянки плода при RAS-патиях главным образом являются врожденные пороки сердца, аномалии лимфатической системы, поражение печени, нервно-мышечные нарушения [34]. Генетическое тестирование позволяет подтвердить диагноз в 30% случаев уже во втором триместре [35]. Тяжесть клинических проявлений не коррелирует строго с генотипом, поэтому даже при выявлении патогенного варианта прогноз физического и когнитивного развития остается вариабельным [12,17].

В настоящее время диагностика синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома после рождения основана на выявлении характерного фенотипа или наличия у ребенка родителя с данным заболеванием. В таком случае диагноз может быть очевидным, однако генетическое тестирование показало вероятность скрытого протекания синдромальной патологии, что делает невозможной диагностику данного заболевания без применения молекулярно-генетических методов исследования [36]. Генетическое тестирование проводится с использованием мультигенной панели (гены RAS-пути PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, CBL и др.) или полноэкзомного/геномного секвенирования при отрицательном результате панели [12]. Раннее выявление мутаций позволяет дифференцировать Нунан-подобный синдром от других RAS-патий и открывает перспективы для таргетной терапии, направленной на коррекцию патологических механизмов RAS-пути [12, 17, 35].

Лечение детей с синдромом Нунан и Нунан-подобным синдромом

Лечение детей с синдромом Нунан и Нунан-подобным синдромом традиционно основывалось на мультидисциплинарном симптоматическом подходе, включающем своевременную комплексную коррекцию врожденных пороков сердца, скелетных аномалий, задержки психомоторного развития. Основными подходами выступают гормональная терапия гормоном роста при низкорослости, профилактика гематологических осложнений. Несмотря на важность предпринимаемых мер, ключевым прорывом в лечении данных расстройств стала таргетная терапия [24]. Ее приоритет обусловлен пониманием молекулярных основ рассматриваемых нозологий как RAS-патий, вызванных мутациями в генах пути RAS-MAPK, что позволяет воздействовать непосредственно на патологически гиперактивные компоненты сигнального каскада [37].

Основным направлением таргетной терапии является подавление гиперактивированного RAS-MAPK-пути с помощью ингибиторов MEK (Mitogen-activated protein

kinase / Extracellular signal-regulated Kinase, митоген-активируемая и регулируемая внеклеточными сигналами киназа) [37]. В доклинических и ограниченных клинических исследованиях показана эффективность препарата Траметиниб (Trametinib), применяющегося у пациентов с тяжелыми проявлениями Нунан-синдрома, включая гипертрофическую кардиомиопатию и лимфатические нарушения. В отдельных случаях наблюдалось улучшение гемодинамики и дыхательной функции у новорожденных и младенцев, однако эти данные основаны преимущественно на отчетах о случаях и небольших сериях наблюдений [35, 38, 39].

Перспективным направлением таргетной терапии при мутациях в гене, кодирующем белок CBL, выступает подавление активации ключевых внутриклеточных сигнальных путей и предотвращение образования патологических белковых комплексов. Дазатиниб, ингибитор тирозинкиназ широкого спектра действия, продемонстрировал выраженную активность в отношении клеток, несущих мутации CBL. Экспериментальные данные подтверждают, что препарат эффективно подавляет пролиферацию таких клеток. Механизм его действия заключается в комплексном воздействии: дазатиниб снижает уровень фосфорилирования самого белка CBL, блокирует активацию сигнального пути, опосредованного фосфоинозитид-3-киназой и протеинкиназой B (путь PI3K/AKT, Phosphoinositide 3-kinases), а также нарушает критическое взаимодействие между мутантным белком CBL и регуляторной субъединицей p85α фосфоинозитид-3-киназы (PIK3R1) [40].

Хотя таргетная терапия и рассматривается как наиболее перспективный подход к лечению, ограниченная доказательная база по применению ингибиторов MEK в педиатрической практике не позволяет достоверно оценить профиль эффективности и безопасности данной группы препаратов при RAS-патиях, поэтому основная терапия остается симптоматической и зависит от степени тяжести и выраженности клинических проявлений [35, 39]. Для стандартизации терапии и разработки четких клинических рекомендаций при мутациях в системе RAS-MAPK сигнального пути требуются дальнейшие исследования [35].

Прогноз. Прогноз для пациентов с синдромом Нунан и Нунан-подобным синдромом отличается значительной вариабельностью, определяемой тяжестью органических поражений, генетическим подтипом и своевременностью начала терапии. При классическом синдроме Нунан, ассоциированном с мутациями PTPN11, основным фактором риска являются врожденные пороки сердца, которые служат ведущей причиной смертности в детском возрасте. Для Нунан-подобного синдрома прогноз осложняется неврологическими нарушениями и задержкой психомоторного развития, риском инсультов вследствие цереброваскулярных аномалий (болезнь моямоя), а также гипертрофической кардиомиопатией [2, 3, 15, 24, 31]. При обеих нозологиях существует повышенный риск миелопролиферативных заболеваний, особенно при мутациях в генах CBL, PTPN11 и KRAS, что требует регулярного гематологического скрининга и онконастороженности [5, 29].

Значительное фенотипическое сходство синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома с ЮММЛ или без него обуславливает необходимость дифференциальной диагностики. Приведенная ниже табл. 2 обобщает имеющиеся различия между заболеваниями на основе систематического анализа международных медицинских баз данных [1–3, 5–7, 10–12, 15, 17, 19, 24, 25, 28–30, 33, 35, 38–40].

Таблица 2
Сравнительная характеристика синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него [1–3, 5–7, 10–12, 15, 17, 19, 24, 25, 28–30, 33, 35, 38–40]
Table 2
Comparative characteristics of Noonan syndrome and Noonan-like syndrome with juvenile myelomonocytic leukemia [1–3, 5–7, 10–12, 15, 17, 19, 24, 25, 28–30, 33, 35, 38–40]

Критерий	Синдром Нунан	Нунан-подобный синдром с ЮММЛ
Классификация	МКБ-10: Q87.1 OMIM #163950 (PTPN11), #605275 (KRAS), другие RAS-патии [1, 2]	МКБ-10: Q87.8 OMIM #613563 RAS-патии [1, 2]
Тип наследования [3, 4]	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Локализация мутации	Гены пути RAS-MAPK (PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1 и др.) [1, 2]	Ген CBL [5, 6]
Год открытия заболевания	1959 [7]	2010 [10, 11]
Эпидемиология	1:1000–1:2500 новорожденных [3, 5]	Крайне редко (<1% RAS-патий, частота встречаемости RAS-патий составляет 1 на 1000 новорожденных) [1–3, 5]
Ключевые клинические проявления		
Лицевые дисморфизмы (гипертелоризм, низко посаженные и завернутые назад уши, эпикант, птоз, наклоненные вниз глазные щели, толстая шея) [2, 3]	+	+
Пороки сердца [2, 3, 15, 24]	Частота: 90% Наиболее часто: стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия, дефект межжелудочковой перегородки и др.	Частота: 50–70% Наиболее часто: гипертрофическая кардиомиопатия, клапанные пороки
Дерматологические проявления (пятна цвета «кофе с молоком», ювенильная ксантогранулема, гипотрихоз) [28]	+	+
Риск развития ЮММЛ* [5, 19, 29]	2–10% (PTPN11, KRAS)	30–40%
Низкий рост [17, 24]	+	+
Задержка полового развития [3]	+	+
Скелетные аномалии [24, 25]	+	+
Крипторхизм [3, 28]	+	+
Аномалии почек [24]	+	+
Диагностика		
Пренатальная диагностика (УЗИ, генетическое тестирование) [17, 33]	+	+
Молекулярно-генетические методы исследования (мультигенные панели, полноэкзомное секвенирование) [12].	+	+
Лечение		
Таргетная терапия	Подавление гиперактивированного RAS-MAPK-пути [35, 38, 39]	Блокировка активации сигнального пути PI3K/AKT [40]
Прогноз	Агрессивное течение ЮММЛ; высокий риск детской смертности при врожденных пороках сердца [24, 30]	Возможна спонтанная ремиссия ЮММЛ, задержка психомоторного развития [3, 30]

На основании анализа современных научных данных подтверждается значительное фенотипическое сходство синдрома Нунан и Нунан-подобного синдрома с ЮММЛ, обусловленное их общей принадлежностью к RAS-патиям. Критические различия, выявленные в ходе обзора литературы, состоят преимущественно в молекулярных механизмах развития заболеваний и онкологических рисках, что требует обязательной генетической дифференциации для оптимизации диагностики, оценки прогноза и персонализации лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Нунан и Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него демонстрируют значительное фенотипическое сходство, включая характерный лицевой дисморфизм, врожденные пороки развития сердца и низкорослость, что затрудняет дифференциальную диагностику и требует проведения генетического исследования. Критическое отличие между заболеваниями связано с причиной развития состояний: синдром Нунан чаще всего вызывается мутациями генов *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, тогда как Нунан-подобный синдром преимущественно определяется мутациями гена *CBL*. Генетические нарушения, в свою очередь, определяют ключевой риск: пациенты с Нунан-подобным синдромом имеют более высокую вероятность развития ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, требующего пожизненного онкологического мониторинга, а дети с синдромом Нунан нуждаются в кардиохирургическом вмешательстве в ранние сроки, которое направлено на коррекцию врожденных пороков сердца. Современное ведение пациентов основывается на комбинированной стратегии, заключающейся в раннем проведении молекулярно-генетического исследования, мультидисциплинарном подходе, включающем наблюдение и лечение пациента командой из педиатра, кардиолога, эндокринолога, хирургов, онколога, и в применении таргетной терапии при развитии ювенильного миеломоноцитарного лейкоза. Таким образом, несмотря на клиническое сходство, дифференцированный подход с акцентом на генетическую верификацию диагноза играет ключевую роль в улучшении прогноза при RAS-патиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hebron K.E., Hernandez E.R., Yohe M.E. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022;15(2):dmm049107. DOI: 10.1242/dmm.049107
2. Tajan M., Paccoud R., Branka S., et al. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocrine Reviews.* 2018 Oct;39(5):676–700. DOI: 10.1210/er.2017-00232
3. Papadopoulos G., Papadopoulou A., Kosma K., et al. Molecular and clinical profile of patients referred as Noonan or Noonan-like syndrome in Greece: a cohort of 86 patients. *Eur J Pediatr.* 2022 Oct;181(10):3691–3700. DOI: 10.1007/s00431-022-04574-w
4. Martinelli S., De Luca A., Stellacci E., et al. Heterozygous germline mutations in the *CBL* tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet.* 2010 Aug;87(2):250–7. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.06.015
5. FaAssen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(6):45–52. DOI: 10.14341/probl201460645-52 (In Russ.)
6. Martinelli S., Stellacci E., Pannone L., et al. Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline *CBL* Mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(8):787–96. DOI: 10.1002/humu.22809
7. van der Burgt C.J.A.M. *Clinical and genetic studies in Noonan syndrome.* Dissertation. 2000.
8. Tartaglia M., Gelb B.D., Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):161–79. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.002
9. Jalaie B., Zakaria M.N., Sidek D. Abnormal Auditory Brainstem Response (ABR) Findings in a Near-Normal Hearing Child with Noonan Syndrome. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2017 Jan;29(90):53–57. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.002
10. Langdon W.Y., Hartley J.W., Klinken S.P., et al. V-cbl, an oncogene from a dual-recombinant murine retrovirus that induces early B-lineage lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989;86(4):1168–1172. DOI: 10.1073/pnas.86.4.1168

11. Hartley J.W., Rowe W.P. Naturally occurring murine leukemia viruses in wild mice: characterization of a new "amphotropic" class. *J Virol.* 1976 Jul;19(1):19–25. DOI: 10.1128/jvi.19.1.19-25.1976
12. Orlova A.A., Dadali E.L., Polyakov A.V. Clinical and genetic characteristics of Noonan syndrome and Noonan-like diseases. *Russian Journal of Genetics.* 2020;56:540–547. DOI: 10.1134/S1022795420050117 (In Russ.)
13. Reynolds G., Gazzin A., Carli D., et al. Update on the Clinical and Molecular Characterization of Noonan Syndrome and Other RASopathies: A Retrospective Study and Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2025 Apr 9;26(8):3515. DOI: 10.3390/ijms26083515
14. Toropovsky A.N., Pavlova O.N., Viktorov D.A., et al. Molecular-genetic mechanisms of the signal cascade RAS-RAF-MEK-ERK associated with the development of the tumor process and the purpose of targeted drugs for colorectal cancer. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2021;(4):25–35. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3 (In Russ.)
15. Bukaeva A.A., Kotlukova N.P., Zaklyazminskaya E.V. Noonan syndrome as result of mutation p. s257l of gene raf1: clinical case and review. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(10):93–97. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-93-97 (In Russ.)
16. Barbero A.I.S., Valenzuela I., Fernández-Alvarez P., et al. New Insights into the Spectrum of RASopathies: Clinical and Genetic Data in a Cohort of 121 Spanish Patients. *Am J Med Genet A.* 2025 Mar;197(3):e63905. DOI: 10.1002/ajmg.a.63905
17. Zenker M., Edouard T., Blair J.C., et al. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child.* 2022;107(12):1073–1078. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322858
18. Ji J., Navid F., Hiemenz M.C., et al. Embryonal rhabdomyosarcoma in a patient with a germline CBL pathogenic variant. *Cancer Genet.* 2019;231–232:62–66. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.12.006
19. Stellacci E., Carter J.N., Pannone L., et al. Immunological and hematological findings as major features in a patient with a new germline pathogenic CBL variant. *Am J Med Genet A.* 2024;194(8):e63627. DOI: 10.1002/ajmg.a.63627
20. Lyle C.L., Belghasem M., Chitala V.C. C-Cbl: An Important Regulator and a Target in Angiogenesis and Tumorigenesis. *Cells.* 2019;23(8):498. DOI: 10.3390/cells8050498
21. Buetow L., Tria G., Ahmed S.F., et al. Casitas B-lineage lymphoma linker helix mutations found in myeloproliferative neoplasms affect conformation. *BMC Biol.* 2016;8(14):176. DOI: 10.1186/s12915-016-0298-6
22. Ahmed S.F., Buetow L., Gabrielsen M. E3 ligase-inactivation rewires CBL interactome to elicit oncogenesis by hijacking RTK–CBL–CIN85 axis. *Oncogene.* 2021;40:2149–2164. DOI: 10.1038/s41388-021-01684-x
23. Lv K., Jiang J., Donaghy R., et al. CBL family E3 ubiquitin ligases control JAK2 ubiquitination and stability in hematopoietic stem cells and myeloid malignancies. *Genes Dev.* 2017;31(10):1007–1023. DOI: 10.1101/gad.297135.117
24. Roberts A.E. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [updated 2025 Jun 5]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
25. Rodríguez F.A., Castellón L., Moreno R., et al. Noonan syndrome with multiple Giant cell lesions, management and treatment with surgery and interferon alpha-2a therapy: Case report. *Birth Defects Res.* 2020 Jun;112(10):732–739. DOI: 10.1002/bdr2.1659
26. Allanson J.E., Hall J.G., Hughes H.E., et al. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985;21:507–514. DOI: 10.1002/ajmg.1320210313
27. Patti G., Scaglione M., Maiorano N.G., et al. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1213098. DOI: 10.3389/fendo.2023.1213098
28. Mar K., Lam J.M. Noonan syndrome-like disorder: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2024;41(6):1203–1210. DOI: 10.1111/pde.15696
29. Hecht A., Meyer J.A., Behnert A., et al. Molecular and phenotypic diversity of CBL-mutated juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 2022;107(1):178–186. DOI: 10.3324/haematol.2020.270595
30. Lasho T., Patnaik M.M. Juvenile myelomonocytic leukemia – A bona fide RASopathy syndrome. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2020;33(2):101171, ISSN 1521–6926. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171
31. Hyakuna N., Muramatsu H., Higa T., et al. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):542–4. DOI: 10.1002/pbc.25271
32. Dumont E., Tiemens D.K., Draaisma J.M.T., et al. Do children with a Noonan syndrome-like RASopathy and avoidant/restrictive food intake disorder benefit from behavioral therapy. *Eur J Pediatr.* 2024;184(1):100. DOI: 10.1007/s00431-024-05933-5
33. Lyushnina D.G., Shubina Je., Tetruashvili N.K., et al. Diagnosis of Noonan syndrome in pregnant women with nonimmune hydrops fetalis: tactics, outcomes, counseling. *Gynecology and Perinatology.* 2024;10:34–40. DOI: 10.18565/aig.2024.196 (In Russ.)
34. Dumova S.V., Sargsyan H.A., Chugunova O.L., et al. Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis, features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn. *Detskii Infektsii = Children's Infections.* 2024;23(1):35–43. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-1-35-43 (In Russ.)
35. De Brouhoven I., Lorand J., Bofferdung L., et al. Trametinib as a targeted treatment in cardiac and lymphatic presentations of Noonan syndrome. *Front. Pediatr.* 2025;13:1475143. DOI: 10.3389/fped.2025.1475143
36. Linglart L., Gelb B.D. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):73–80. DOI: 10.1002/ajmg.c.31765
37. Gelb B.D., Yohe M.E., Wolf C., et al. New perspectives on treatment opportunities in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022 Dec;190(4):541–560. DOI: 10.1002/ajmg.c.32024
38. Leenders E.K., Kleimeier L.E., Weeke L.C., et al. Trametinib restores the central conducting lymphatic flow in a premature infant with noonan syndrome. *Clin Case Rep.* 2024;12(7):e9164. DOI: 10.1002/ccr3.9164
39. Hribnik I., Brooks T., Dunlop-Jones A., et al. Successful treatment of refractory chylothorax with MEK inhibitor trametinib in a child with Noonan syndrome: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7(4):ytad190. DOI: 10.1093/ehjcr/ytad190
40. Belizaire R., Koochaki S.H.J., Udeschi N.D., et al. CBL mutations drive PI3K/AKT signaling via increased interaction with LYN and PIK3R1. *Blood.* 2021;137(16):2209–2220. ISSN 0006–4971. DOI: 10.1182/blood.202006528



Гасимова Е.А.¹, Гараева С.З.² ✉

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, Баку, Азербайджан

² Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Этиопатогенез и диагностика критических состояний новорожденных: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, сбор материала, обработка, написание текста – Гасимова Е.А.; концепция статьи, редактирование – Гараева С.З.

Для цитирования: Гасимова Е.А., Гараева С.З. Этиопатогенез и диагностика критических состояний новорожденных: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):450–460. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.021>

Подана: 07.02.2025

Принята: 19.06.2025

Контакты: doctorsabina77@gmail.com

Резюме

На протяжении последних десятилетий снижение неонатальной смертности остается приоритетом для мировой системы здравоохранения. Современные достижения в неонатологии, включая создание перинатальных центров и совершенствование методов интенсивной терапии, способствуют снижению смертности, но проблема осложнений и длительных последствий для выживших детей остается актуальной. В данном обзоре проведен анализ современных литературных данных о критических состояниях у новорожденных, в том числе преждевременные роды, гипоксия, инфекционные процессы и врожденные аномалии. Осуществлен обзор публикаций, посвященных биомаркерам воспаления и гипоксии, таким как пресепсин, эндокан, сывороточный амилоид А, програнулин, неоптерин и другие. Исследования направлены на выявление диагностической и прогностической ценности данных маркеров, установлено, что полиорганная недостаточность, вызванная гипоксией и системным воспалением, является основным механизмом развития критических состояний. Современные маркеры, такие как пресепсин и эндокан, показывают высокую диагностическую чувствительность, однако их клиническое применение требует дальнейшего изучения. Отмечено, что раннее выявление гипоксии и инфекций позволяет значительно улучшить выхаживание новорожденных, особенно недоношенных детей. Критические состояния у новорожденных являются полиэтиологическим процессом, включающим гипоксию, инфекцию и нарушения гомеостаза. Раннее применение высокоинформативных биомаркеров способно улучшить диагностику и прогнозирование, минимизируя летальность и осложнения. Дальнейшие исследования патогенетических механизмов и внедрение новых диагностических методов являются важными шагами для повышения качества жизни новорожденных, перенесших критические состояния.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальная смертность, маркеры критических состояний, диагностика, генетические маркеры

Gasimova E.¹, Garayeva S.² ✉

¹ Scientific and Research Institute of Pediatrics named after K. Faradjeva, Baku, Azerbaijan

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Etiopathogenesis and Diagnosis of Critical Conditions in Newborns: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gasimova E. – article concept, material collection and processing, writing; Garayeva S. – article concept, editing.

For citation: Gasimova E., Garayeva S. Etiopathogenesis and Diagnosis of Critical Conditions in Newborns: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):450–460. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.021>

Submitted: 07.02.2025

Accepted: 19.06.2025

Contacts: doctorsabina77@gmail.com

Abstract

Over the past decades, reducing neonatal mortality has remained a priority for the global healthcare system. Advances in neonatology, including the establishment of perinatal centers and improvements in intensive care techniques, have contributed to decreasing mortality rates. However, the issue of complications and long-term consequences for surviving infants remains pressing. The review analyzes current literature on life-threatening conditions in newborns, including preterm birth, hypoxia, infectious processes, and congenital anomalies. A comprehensive examination of publications focused on biomarkers of inflammation and hypoxia, such as presepsin, endocan, serum amyloid A, progranulin, neopterin, and others, was conducted. The studies aim to evaluate the diagnostic and prognostic value of these biomarkers, revealing that multiple organ failure caused by hypoxia and systemic inflammation is a key mechanism of life-threatening conditions. Modern markers such as presepsin and endocan demonstrate high diagnostic sensitivity, though their clinical application requires further investigation. It was noted that early detection of hypoxia and infections significantly improves outcomes for newborns, especially preterm infants. Life-threatening conditions in neonates represent a multifactorial process involving hypoxia, infection, and homeostatic disturbances. The early use of highly informative biomarkers has the potential to improve diagnostics and prognostication, minimizing mortality and complications. Further research into pathogenic mechanisms and the implementation of new diagnostic methods are essential steps toward improving the quality of life for newborns who have experienced life-threatening conditions.

Keywords: newborns, neonatal mortality, markers of life-threatening conditions, diagnostics, genetic markers

На протяжении последних десятилетий внимание мирового здравоохранения приковано к проблеме снижения детской, в том числе и неонатальной, смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. неонатальная смертность снизилась на 44%, однако в 2022 г. в мире умерли 2,3 миллиона детей.

Почти половина (47%) всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет произошла в неонатальном периоде; по статистике, ежедневно в первые 28 дней жизни умирают 6500 новорожденных. Следует отметить, что первые дни жизни младенцев являются наиболее уязвимым периодом, и именно в это время требуется особое внимание новорожденным и уход за ними, а также своевременное оказание качественной интранатальной помощи [1, 2]. ВОЗ периодически разрабатывает комплекс мероприятий, направленных на совершенствование качества неонатальной помощи и снижение младенческой смертности. К числу таких мероприятий относится строительство высококачественных перинатальных медицинских центров, улучшение их материально-технической базы, совершенствование технологий по выхаживанию недоношенных новорожденных, организация и усовершенствование транспортировки новорожденных, а также проведение медицинского аудита или систематического анализа, который является неотъемлемой частью контроля за качеством здравоохранения [2, 3].

Состояния, возникающие у новорожденных из-за тяжелой патологии при рождении или крайней степени незрелости организма, требующие искусственного замещения или поддержки жизненно важных функций организма, в современной медицине трактуются как критические. При критических (жизнеугрожающих) состояниях новорожденных возникает необходимость в длительной кардиореспираторной поддержке, создании алгоритма диагностики и коррекции гемодинамических расстройств, оценке эффективности проводимой терапии, внедрении новых медико-организационных технологий по транспортировке новорожденных из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных [4].

По данным Европейского совета по реанимации, около 85% новорожденных, родившихся в срок, начинают самостоятельно дышать уже на первых секундах после рождения без каких-либо вмешательств, 10% новорожденных требуется тактильная стимуляция, примерно у 3% новорожденных самостоятельное дыхание восстанавливается после применения вентиляции с положительным давлением, 2% новорожденных в связи с критическими состояниями при рождении для поддержки адекватной вентиляции нуждаются в интубации трахеи в родильном зале, и только 0,1% новорожденных для стабилизации состояния нуждаются в полной реанимации, включая непрямой массаж сердца или введение лекарств, особенно эта необходимость повышается при преждевременном рождении детей [5, 6].

По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно результаты выхаживания около 1 миллиона новорожденных в мире можно улучшить, используя современные подходы к реанимационной помощи в родильном зале. Предвидение необходимости реанимации, надлежащая готовность, правильная оценка состояния новорожденного и быстрое начало реанимации являются залогом успеха в предотвращении развития критических состояний у новорожденных [1, 2, 6]. В то же время оказанная современная высококвалифицированная медицинская помощь увеличивает риск и частоту развития различных осложнений после реанимационных мер, предпринятых для сохранения жизни новорожденных, а данные о том, какое влияние оказывают на состояние здоровья выживших новорожденных предпринятые реанимационные меры, скудны и противоречивы [6–8].

Многочисленными исследованиями доказано, что факторами, инициирующими критические состояния у новорожденных, могут быть: преждевременные роды,

гипоксия, инфекция, врожденные пороки развития, травма, ишемия, кровопотеря и т. д. [1, 8]. У детей, родившихся преждевременно, развитие критических состояний связано в основном с недоразвитием всех органов и систем, в первую очередь органов кровообращения и дыхания. Несмотря на усовершенствование тактики ведения новорожденных различного гестационного возраста, особенно детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, на введение новых стратегий по проведению респираторной поддержки у этой категории детей, полностью предотвратить развитие критических состояний и поражение органов и систем в раннем неонатальном периоде все еще невозможно, так как искусственная вентиляция легких (ИВЛ), включая ИВЛ маской, сама по себе может приводить к повреждению легких у глубоко недоношенных детей в связи с глубокой незрелостью у них легочной ткани [9, 10].

Зачастую перенесенные критические состояния вызывают необратимые изменения в работе органов и систем всего организма, приводя к развитию полиорганной недостаточности, что может проявляться нарушениями гомеостаза, гипоксией клеток и тканей, нарушением клеточного метаболизма, а при инфекции – системным воспалительным ответом [11]. Прогноз для исхода жизни и здоровья новорожденного при критических состояниях зависит в основном от уровня адаптационно-гомеостатических реакций организма ребенка, своевременно и в полном объеме проведенной реанимации в родильном зале, адекватной вентиляции легких, применения неинвазивных и малоинвазивных методов вентиляции [10, 11]. В настоящее время актуальной является также проблема повышения качества жизни и социальное обеспечение выживших новорожденных, перенесших в неонатальном периоде критическое состояние [7, 9, 11, 12].

Полиэтиологичность и смешанный характер повреждений при критических состояниях способствуют более глубокому изучению этого патологического процесса у новорожденных. Развитие неонатальной реаниматологии и интенсивной терапии в последние годы позволило несколько уменьшить летальность новорожденных при критических состояниях [11, 12]. Выявление предикторов и ранних диагностических маркеров жизнеугрожающих состояний у новорожденных является необходимым условием для повышения эффективности проводимой интенсивной терапии, транспортировки и выхаживания новорожденных различного гестационного возраста [13]. Научный прогресс в патогенетических исследованиях, несомненно, может оказать большое влияние на понимание механизмов и вероятность развития критических состояний.

В публикациях отечественных и зарубежных авторов исследования, как правило, направлены на выявление роли отдельных факторов риска и не учитывают комплексную взаимосвязь между пре- и интранатальными факторами. С другой стороны, в исследованиях не принимается во внимание также зависимость риска развития критических состояний, в частности сепсиса и гипоксии, от тяжести полиорганной недостаточности, объема проводимой интенсивной терапии, характера и числа осложнений, степени выраженности системного воспалительного ответа. Поиск и определение в крови новорожденных новых, ранее не изученных маркеров, отражающих повреждение клеток в ответ на гипоксию и инфекционное воспаление, позволяющих определять степень тяжести состояния новорожденного, является одним из важных направлений в медицине критических состояний [11, 13, 14]. Следует

отметить, что некоторые маркеры хорошо изучены, в том числе у новорожденных детей, но имеется ряд маркеров, доказавших свою прогностическую точность в эксперименте и в популяции взрослых людей с различной патологией, но не изученных у новорожденных, в том числе у недоношенных детей.

Как было изложено выше, в развитии жизнеугрожающих состояний у новорожденных ведущая роль отводится гипоксии. Изучение проблемы влияния гипоксии на здоровье новорожденных ведется достаточно давно, однако гипоксия остается актуальной проблемой и по сей день, и многие ее аспекты до сих пор остаются неизученными [15]. За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования по выявлению как молекулярных и внутриклеточных механизмов развития гипоксии, так и механизмов адаптации новорожденных к гипоксии. Изменение кислородного баланса, ишемия и реперфузия, являясь одними из главных причин острого повреждения клеток организма, так или иначе способствуют развитию различных патологических состояний у новорожденных [11, 13, 16].

Открытие Semenza G.L. гипоксии индуцированного фактора (hypoxia-inducible factor, HIF-1 и HIF-2) стало новым этапом в развитии молекулярной биологии. Так, HIF-1, являясь специфическим белком, посредством регуляции экспрессии определенных генов не только участвует в процессе физиологической адаптации организма к недостатку кислорода, но и играет важную роль в регуляции таких патологических процессов, как воспаление, ишемия, рост опухолевых клеток [16, 17]. Опираясь на тот факт, что активированный HIF-1 влияет на апоптоз клеток, а также может оказывать провоспалительное и антимикробное действие вследствие модуляции клеточного иммунитета, Semenza G.L. (2012) в своих работах предлагает новые подходы к терапии инфекционных процессов посредством стабилизации HIF-1 α [18]. Учитывая высокую прогностическую значимость данного метода диагностики у взрослых, можно предположить перспективность теста у новорожденных, родившихся в асфиксии.

Известно, что ряд химических и физических факторов, таких как pH среды, радикалы перекисного окисления липидов, оксидативный стресс, гипоксия, температура, регулируют активность защитных иммунных реакций организма при патологических состояниях. Длительная гипоксия может вызвать продолжительную дисфункцию клеток и тканей, провоцируя развитие различных заболеваний новорожденных посредством нарушения регуляции иммунных клеток [16, 18]. В этом аспекте неизученными остаются пути влияния гипоксии на развитие системного воспаления и реализацию иммунного ответа при критических состояниях новорожденных, вызванных инфекцией. В очагах воспаления различного генеза потребление кислорода возрастает из-за высокой метаболической потребности мигрирующих воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов) и локальной клеточной пролиферации [16, 19]. Предполагается, что при ишемии вследствие снижения парциального напряжения кислорода деструктивное влияние бактериальной инфекции на ткани бывает выраженнее и сильнее [16, 18, 20].

Помимо гипоксии, большую роль в развитии критических состояний у новорожденных играют инфекция и системное воспаление. Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных, особенно недоношенных, остается крайне актуальной, что связано с высоким уровнем неонатальной смертности от инфекций, которые являются основной причиной смерти или осложняют течение основного

заболевания. Согласно данным зарубежной статистики, 33% смертей в неонатальном периоде и 50% смертей детей до 5 лет связано с сепсисом [21]. Неонатальный сепсис – это опасная для жизни органная недостаточность, возникающая у детей до 28 суток жизни (независимо от массы тела и гестационного возраста при рождении) вследствие нарушения регуляции реакции организма на инфекцию. Несмотря на внедрение и широкое применение мощных современных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, заболеваемость и летальность от неонатального сепсиса остается достаточно высокой и напрямую зависит от срока гестации, а также от социально-экономических условий. По статистике, частота неонатального сепсиса в Великобритании и других развитых странах составляет от 6 до 8 на 1000 живорождений. В группу особого риска по развитию неонатального сепсиса входят недоношенные дети в связи с несостоятельностью и незрелостью их иммунной системы [21, 22].

Клинические проявления сепсиса у новорожденных, особенно недоношенных детей, неспецифичны. Специфичность и чувствительность лабораторных показателей воспаления недостаточно высоки, вследствие чего ранняя диагностика неонатального сепсиса затруднена [23]. Чувствительность традиционного бактериологического исследования крови и других биологических жидкостей (посев на стерильность) находится в пределах 25–62%, при этом сроки получения результата составляют около 2–4 суток, а отрицательный результат не гарантирует отсутствие бактериемии [24]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых высокоинформативных маркеров, позволяющих своевременно осуществлять раннюю диагностику и контроль за эффективностью проводимой терапии неонатального сепсиса.

В настоящее время известно большое количество инфекционно-воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, ИЛ-6, ИЛ-8, пресепсин, растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и др., с различной чувствительностью и специфичностью, однако идеальный маркер, позволяющий на ранних стадиях диагностировать развитие инфекционного процесса, так и не обнаружен [21, 22, 25]. В работе Zhang X. и соавт. было установлено, что определение в сыворотке крови новорожденных с сепсисом прокальцитонина в сочетании с sICAM-1, представляющим собой белковый фактор, используемый в переносе нейтрофилов к месту воспаления, имело большое диагностическое и прогностическое значение, чувствительность метода составила 78,6%, а специфичность – 87,1% [25].

К перспективным биомаркерам критических состояний, которые активно изучаются сегодня, можно отнести: пресепсин, эндокан, белок камней поджелудочной железы, сывороточный амилоид А, програнулин, неоптерин, резистин, ядерный фактор каппа В, ишемией модифицированный альбумин и др.

Пресепсин, или sCD14, – это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора моноцитов и макрофагов, возникает в результате расщепления CD14 протеазами плазмы во время воспалительной реакции. После контакта с инфекционными агентами CD14 активирует внутриклеточный сигнальный путь, опосредованный Toll-подобным рецептором 4 (TLR4), инициируя воспалительную реакцию против микроорганизма. Итальянские ученые провели обзор литературы за последние 10 лет в поисках исследований и отчетов, связанных с пресепсином, среди детей в возрасте от 0 месяцев до 18 лет и установили: многие авторы сходятся во мнении,

что критический порог для пресепсина составляет около 650 нг/л, что гарантирует чувствительность >90% [26].

Эндокан – это специфическая для эндотелиальных клеток молекула-1 (endothelial cell specific molecule 1, ESM-1), уровень которой коррелирует с тяжестью сепсиса, однако пока идут исследования для установления порогового значения показателя, которое бы сочетало в себе большую чувствительность и специфичность [27].

Белок камней поджелудочной железы (pancreatic stone protein, PSP) относится к классу лектинов С-типа и секретируется поджелудочной железой в ответ на системное воспаление, может служить индикатором полиорганных повреждений, что имеет место при критических состояниях. В клинических исследованиях, проведенных Mehmet Akif Dündar и соавт. у детей, в прогнозировании смертности данный биомаркер показал 95%-ю чувствительность по сравнению с СРБ и прокальцитонином [28].

В последние годы отечественными и зарубежными исследователями активно изучается роль сывороточного амилоида А (serum amyloid A, SAA) в ранней диагностике неонатальных заболеваний, в том числе и сепсиса. Этот белок, который принадлежит к семейству липопротеинов, активно вырабатывается печенью в ответ на системное воспаление и выброс цитокинов, но данные анализа литературы показывают противоречивые результаты, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований [29].

Програнулин (PGRN), также известный как акрогранин, фактор роста плазматических клеток и предшественник эпителина/гранулина, является повсеместно экспрессируемым секретируемым гликопротеином длиной в 593 аминокислотных остатка и участвует в регуляции клеточной пролиферации, а также в дифференцировке и развитии различных патологических процессов. В исследовании, проведенном китайскими учеными Rao L. и соавт., было выявлено, что у новорожденных со сроком гестации >34 недель, госпитализированных с подозрением на ранний неонатальный сепсис, уровень PGRN был значительно выше, чем в контрольной группе (медиана 47,72 нг/мл против 37,86 нг/мл соответственно, $p < 0,0001$), диагностическая чувствительность и прогностическая ценность результата составили 94,34% и 91,7% соответственно [30].

Неоптерин – пуриновый нуклеотид, синтезируемый макрофагами и моноцитами под действием гамма-интерферона, повышенная концентрация которого может служить маркером цитотоксического иммунного ответа. Horlenko O. и др. было проведено исследование, целью которого было изучить состояние и возможности маркеров воспалительного ответа (цитокинов, γ -ИФН, прокальцитонина, неоптерина, простагландина E2) организма у детей с выявленной внутриутробной инфекцией, рожденных от матерей с диагнозом TORCH-инфекции. Результаты исследования показали, что значения параметров цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) варьировали в пределах референтных значений, но имели существенные различия со значениями контрольной группы; уровни медиаторов воспаления – γ -ИФН, прокальцитонина, неоптерина, простагландина E2 – достоверно отличались от данных контрольной группы и превышали верхнюю границу референтных значений в 1,3, 3, 25 и 4 раза соответственно. По данным корреляционного анализа, имелись положительные корреляции среднего уровня: ИЛ-1 и прокальцитонина ($r=0,33$), ИЛ-6 и ИЛ-10 ($r=0,44$), ИЛ-10 и простагландина E2 ($r=0,44$), неоптерина и простагландина E2 ($r=0,39$). Это еще раз доказывает, что диагностическими показателями сепсиса как

сложного патологического процесса, охватывающего организм, могут выступать различные воспалительные маркеры и необходимы новые исследования в этой области [31].

Резистин – белок, богатый цистеином, который играет спорную физиологическую роль в ожирении и инсулинорезистентности и повышается при системном воспалительном ответе у новорожденных, детей и взрослых, однако его диагностическую ценность еще предстоит узнать [32].

Ядерный фактор каппа В (Nuclear factor kappa B, NF-κB) является одним из факторов транскрипции. Очевиден высокий интерес к изучению биологической роли сигнальной системы и ее вклада в развитие различных патологических состояний, при которых запускается передача сигналов NF-κB, за счет чего усиливается экспрессия генов, регулирующих синтез цитокинов и хемокинов, дифференцировка и пролиферация клеток, ангиогенез, иммунные реакции и апоптоз. Однако патологическая активация NF-κB нарушает баланс в деятельности систем всего организма, что, в свою очередь, приводит к развитию и прогрессированию эндотелий-ассоциированной патологии и коморбидности, образуется порочный круг. Вклад патологической активации сигнальной системы NF-κB в формирование порочных кругов при различных видах повреждения (вследствие гипоксии, ишемии, нарушения перфузии, инфекции) не подлежит сомнению. Таким образом, в настоящее время изучение способа для оценки активности сигнального пути NF-κB и поиск новых терапевтических мишеней и стратегий модуляции NF-κB являются важными аспектами стратегий развития экспериментальной медицины и фармакологии [33].

Ишемией модифицированный альбумин (ischemia modified albumin, IMA) – это модифицированный тип белка альбумина, который образуется при оксидативном стрессе; его роль в развитии повреждений гипоксического генеза изучена недостаточно, что представляет интерес для исследователей. Martin van der Heide и его коллеги изучили связь между сывороточным альбумином, ишемией модифицированным альбумином и клиническими проявлениями гипоксии у недоношенных детей. В исследование были включены 65 новорожденных с гестационным возрастом <30 недель и/или массой тела при рождении <1000 г. Учеными было установлено, что ишемией модифицированный альбумин имеет потенциальную ценность в качестве маркера системной гипоксии у недоношенных новорожденных, учитывая связь с сатурацией (SpO_2) и уровнем региональной оксигенации тканей ($rsSO_2$) [34].

Таким образом, исследования последних лет выявили множество различных маркеров, которые могут быть использованы в диагностике критических состояний, но следует продолжать изыскания в этой области для выявления более специфичных показателей, которые могут быть применены в неонатологии.

Для диагностики и оценки состояния новорожденных, находящихся в критическом состоянии, наряду с биомаркерами, широко используются оценочные шкалы. Они были разработаны и внедрены в клиническую практику с конца прошлого века, однако с точки зрения диагностической точности в использовании этих шкал в неонатальной практике имеются определенные трудности [35]. Эти трудности определяются анатомо-физиологическими особенностями новорожденных детей, особенно рожденных преждевременно, также имеет большое значение время, когда следует оценить состояние новорожденного [36]. Если рассмотреть отдельные оценочные шкалы, то можно заметить, что, например, оценка по CRIB (Clinical Risk

Index for Babies) основывается на 12-часовом периоде наблюдения после рождения, тогда как для оценки по шкале SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) рекомендован 24-часовой отрезок времени с момента поступления новорожденного в реанимацию [37]. Сравнительный анализ данных литературы в отношении определения лучшей и наиболее достоверной оценочной шкалы показывает противоречивый результат. Так, в исследовании J.L. Wynn, проведенном в 2020 году на 679 новорожденных, шкала nSOFA показала высокую точность прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных (ACU 0,77, 95% CI 0,62–0,92, $p=0,001$; ACU 0,78, 95% CI 0,66–0,92, $p<0,001$ и ACU 0,93, 95% CI 0,86–0,997, $p<0,001$), однако остается в силе мнение, что шкала nSOFA нуждается в дальнейшем усовершенствовании для более точного прогнозирования исхода состояния недоношенных новорожденных в критическом состоянии [38].

Исследование Е.Н. Серебряковой, проведенное в 2016 году на 429 новорожденных, выявило, что показатели прогностической значимости шкалы NEOMOD более точны в сравнении с оценкой по шкале SNAPPE II и CRIB II и могут быть использованы у новорожденных, вне зависимости от срока гестации и массы тела при рождении [39].

Исследование, проведенное иранскими учеными в 2018 году на 10 091 ребенке, показало, что SNAP II (AUC 0,992, 95% CI 0,98–1,00) и SNAPPE II (AUC 0,994, 95% CI 0,984–1,00) имели лучшие прогностические показатели, чем шкала Апгар, однако не различались между собой по возможности прогнозирования исхода критических состояний [40].

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику новых шкал для оценки состояния новорожденных, находящихся в критическом состоянии, остается актуальной задачей современной неонатологии.

В последние годы в современных работах активно изучаются полиморфизмы различных генов как маркеров предрасположенности к развитию и тяжелому течению различных патологических состояний. Особенно актуальным является изучение у новорожденных полиморфизмов генов, способных указать на высокий риск развития асфиксии и предрасположенности к инфицированию. Исследовательская группа из Канады под руководством An A.Y. изучила когорту новорожденных (720 детей) и обнаружила сигнатуры экспрессии генов HSPH1, BORA, NCAPG2, PRIM1 при рождении, по которым возможно предсказывание развития сепсиса с чувствительностью и специфичностью 83% [41].

В когортном исследовании L.N. Sanchez-Pinto, проведенном в 2020 году и охватывавшем 6-летний период, на основании оценки тяжести состояния 20 827 критически тяжелых новорожденных, времени поступления и длительности пребывания их в ОРИТ были определены 4 основных фенотипа синдрома полиорганной недостаточности. Фенотип 1 проявлялся тяжелой энцефалопатией (19,2%); фенотип 2 – умеренной гипоксемией (34,5%); фенотип 3 – тяжелой стойкой гипоксемией и шоком (19,1%); фенотип 4 – умеренной стойкой тромбоцитопенией и шоком (22,6%) [42]. Выявление фенотипов критических состояний новорожденных доказывает целесообразность дальнейшего развития данного направления и открывает новые возможности в диагностике и прогнозировании различных патологических состояний у новорожденных.

Таким образом, изучение нарушения процесса адаптации новорожденного к внеутробной жизни, разработка и внедрение алгоритма реанимации и интенсивной

терапии детей, ранняя диагностика, коррекция и восстановление нарушенных функций организма, адекватная терапия метаболических нарушений, по возможности своевременное устранение врожденных пороков развития позволили бы в будущем добиться снижения неонатальной смертности, уменьшения числа детей-инвалидов. Все вышеизложенные проблемы являются актуальными в современной перинатологии и имеют большое научно-практическое значение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Newborn mortality. 14 march 2024. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>
2. Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. World Health Organization. Geneva, 2021.
3. Bushtyrev V.A. *Strategy for reducing neonatal morbidity and mortality in preterm newborns*: abstract of thesis... dr. med. sciences. 2017. (in Russ.)
4. Ermatov A.A., Abdullazhonov H.M., Toshboev Sh.O. Critical conditions in newborn children and methods of their assessment. *Economy and Society*. 2022;5(96):424–429. (in Russ.)
5. Shilova N.A., Kharlamova N.V., Andreev A.V. Frequency of perinatal asphyxia and volume of provision of care to newborns in the delivery room. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020;8(2):47–53. (in Russ.) DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53 https://www.neonatology-nmo.ru/ru/jarticles_neonat/474.html?SSr=360134899901ffffffffff27c__07e6030d012401-79c
6. Popova K.E. *Assessment of the neuroendocrine system in children aged 6–7 years who experienced critical conditions at birth*: abstract of thesis... dr. med. sciences. 2017. (in Russ.)
7. Parshin E.V. *Prediction of early outcomes of intensive therapy in newborns in critical condition*: abstract of thesis... dr. med. sciences. 2015. (in Russ.)
8. Shimchenko E.V., Klesnenko E.I. Physical development disorders of children with different outcomes of perinatal brain lesions. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1:142–144. (in Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-142-144>
9. Ionov O.V. *Modern technologies of intensive care in reducing mortality and disabling complications in premature newborns*: abstract of thesis... dr. med. sciences. 2021. (in Russ.)
10. Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Balashova E.N., et al. Efficiency of implementation of internal guideline of stabilization preterm newborns in delivery room, which includes sustained inflation of lung by indications followed by CPAP. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019;7(2):33–41. doi: 10.24411/2308-2402-2019-12002 (in Russ.)
11. Hajiyeva A.S. (2021) *Perinatal asphyxia: multi-organ damage*. Baku. (in Azerb.)
12. Lebedeva O.V., Polyaniina E.Z., Kirillochev O.K., et al. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for development. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(1):17–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2019.14.1.17-27>
13. Panakhova N.F. *Early diagnosis and prevention of functional disorders in low birth weight children of different gestational ages*: abstract of thesis... dr. med. sciences. 2021. (in Azerb.)
14. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Karkashadze G.A. (2017) *New neurobiological approaches to the prevention and treatment of perinatal CNS lesions*. Moscow. (in Russ.)
15. Zakharov I.A., Panina O.S., Chernenkov Yu.V. Clinical significance of using transcranial magnetic therapy in comprehensive non-drug recuperation of neonates with perinatal lesions of central nervous system. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2021;2(4):33–40. (in Russ.) <https://sarmj.org/2021/04/clinical-significance-of-using-transcranial-magnetic-therapy-in-comprehensive-non-drug-recuperation-of-neonates-with-perinatal-lesions-of-central-nervous-system>
16. Ruan H., Zhang Q., Zhang Y.P., et al. Unraveling the role of HIF-1 α in sepsis: from pathophysiology to potential therapeutics-a narrative review. *Crit Care*. 2024 Mar 27;28(1):100. doi: 10.1186/s13054-024-04885-4
17. Semenza G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*. 2002 Sep;64(5–6):993–8. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01168-1
18. Semenza G. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
19. Churpek M.M., Zdravetz F.J., Winslow C., et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015 Oct 15;192(8):958–64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC
20. Humbert A., Fortmann I., Siller B., et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. 2020 Aug; 42(4):451–468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2
21. Garvey M. Neonatal Infectious Disease: A Major Contributor to Infant Mortality Requiring Advances in Point-of-Care Diagnosis. *Antibiotics*. 2024; 13(9):877. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090877>
22. Raturi A., Chandran S. Neonatal Sepsis: Aetiology, Pathophysiology, Diagnostic Advances and Management Strategies. *Clin Med Insights Pediatr*. 2024 Sep 25. doi: 10.1177/11795565241281337
23. Singer M., Deutschman C., Seymour C., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
24. Nishihara O., MacBrayne Ch., Prinzi A., et al. Time to positivity of blood cultures in a level IV NICU varies based on organism category and population subgroups: is a 36-hour rule out safe? *J Perinatol*. 2024 Dec;44(12):1807–1815. doi: 10.1038/s41372-024-02031-0
25. Zhang X., Sun C., Li J. Serum sICAM-1 and PCT levels and their prognostic value in neonates with sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2019;12:5874–5880.
26. Capossela L., Margiotta G., Ferretti S., et al. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a short critical update. *Acta Biomed*. 2023 Jun 14;94(3):e2023062. doi: 10.23750/abm.v94i3.13358
27. Pietrasanta C., Pugni L., Ronchi A., et al. Vascular Endothelium in Neonatal Sepsis: Basic Mechanisms and Translational Opportunities. *Front Pediatr*. 2019;7:340. <https://doi.org/10.3389>
28. Mehmet Akif Dündar, Emin Ceran, Başak Nur Akyıldız. Prognostic and diagnostic utility of pancreatic stone protein in pediatric sepsis and mortality. *Türk J Med Sci*. 2024 Jul;54(4):744–751. doi: 10.55730/1300-0144.5844
29. Orujova P., Sultanova N. The role of adenosine monophosphate-activated protein kinase and serum amyloid A proteins in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;5(141):43–48. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4348

30. Rao L., Song Z., Yu X., et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine*. 2020;128:155000. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155000>
31. Horlenko O., Chuhran Y., Prylypko L., et al. Inflammatory respons status in infants with intrauterine infection from mother with identified TORCH infection. *Wiad Lek*. 2022;75(4 pt 2):974–981. doi: 10. 36740/ WLek 202204210
32. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Value of Resistin in Early Onset Neonatal Sepsis. *J Child Sci*. 2017;7(1):e146–e150. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608713>
33. Nist M., Pickler R., Shoben A., et al. DNA Methylation, Inflammation, and Neurobehavior in Preterm Infants. *Biol Res Nurs*. 2024 Oct;26(4):547–558. doi: 10.1177/10998004241257664
34. van der Heide M., Muller Kobold A.C., et al. Ischemia modified albumin as a marker of hypoxia in preterm infants in the first week after birth. *Early Hum Dev*. 2024 Feb; 189:105927. doi: 10.1016/j.earlhumdev. 2023.105927
35. Deshmukh T., Varma A., Damke S., et al. Predictive Efficacy of Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score in Pediatric Intensive Care Unit of Rural Hospital. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(8):701–704. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23528>
36. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(10):1373–1380. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315665>
37. Muktan D., Singh R.R., Bhatta N.K., et al. Neonatal mortality risk assessment using SNAPPE-II score in a neonatal intensive care unit. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1660>
38. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85–90. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2>
39. Serebryakova E.N., Volosnikov D.K. Prognostic significance of SNAPPE II, CRIB II, and NEOMOD scales for mortality risk assessment in newborns with multiple organ dysfunction syndrome. *Difficult Patient*. 2016;8–9:19–22. <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskaya-znachimost-shkal-snappe-ii-crib-ii-neomod-v-otnoshenii-riska-letalnogo-ishoda-u-novorozhdennyh-s-sindromom-poliorgannoy>
40. Radfar M., Hashemieh M., Fallahi M., et al. Utilization of SNAP II and SNAPPE II Scores for Predicting the Mortality Rate Among a Cohort of Iranian Newborns. *Arch Iran Med*. 2018;21(4):153–157.
41. An A.Y., Acton E., Idoko O.T., et al. Predictive gene expression signature diagnoses neonatal sepsis before clinical presentation. *EBioMedicine*. 2024;110(8):105411. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105411
42. Sanchez-Pinto L.N., Stroup E.K., Pendergrast T., et al. Derivation and Validation of Novel Phenotypes of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e209271. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9271>

Цистон®

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
И ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ



- При уролитиазе и кристаллурии (оксалатные, уратные и фосфатные камни)
- Для предотвращения рецидива после дистанционной литотрипсии, хирургического удаления камней или самопроизвольного отхождения камней
- В комплексной терапии инфекций мочевыводящих путей (циститов, уретритов, пиелонефритов и других)



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
И/ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Реклама.

Производитель: "Хималайя Драг Ко", Макали, Бангалор 562 162, Индия.

Himalaya®
SINCE 1930

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.022>



Ниткин Д.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Метафилактика мочекаменной болезни у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Ниткин Д.М. Метафилактика мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):461–470. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.022>

Подана: 20.06.2025

Принята: 19.09.2025

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В данной статье рассматриваются современные подходы к метафилактике мочекаменной болезни у детей с учетом патогенетических механизмов камнеобразования. На основании анализа научных работ ведущих исследователей в данной области выделены основные метаболические нарушения, приводящие к формированию конкрементов различного состава, и определены эффективные методы их коррекции. Особое внимание уделено персонализированному подходу к метафилактике с учетом химического состава конкрементов, возрастных особенностей, наличия сопутствующих заболеваний и генетических факторов. Рассмотрены современные клинические рекомендации по метафилактике мочекаменной болезни и проанализирована их эффективность в предотвращении рецидивов заболевания у детей различных возрастных групп.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дети, метафилактика, метаболические нарушения, уролитиаз, персонализированный подход

Nitkin D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Metaphylaxis of Urolithiasis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Nitkin D. Metaphylaxis of Urolithiasis in Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):461–470. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.022>

Submitted: 20.06.2025

Accepted: 19.09.2025

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article discusses modern approaches to metaphylaxis of urolithiasis in children, taking into account pathogenetic mechanisms of stone formation. Based on the analysis of scientific works by leading researchers in this field, the main metabolic disorders contributing to the formation of various by their compositions stones are identified, and

effective methods for their correction are determined. Particular attention is paid to a personalized approach to metaphylaxis, taking into account the chemical composition of stones, age characteristics, the presence of concomitant diseases and genetic factors. Modern clinical guidelines for metaphylaxis of urolithiasis are reviewed and their effectiveness in preventing relapses of the disease in children of different age groups is analyzed.

Keywords: urolithiasis, children, metaphylaxis, metabolic disorders, urolithiasis, personalized approach

■ ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой одну из актуальных проблем современной урологии. В последние десятилетия отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости МКБ как среди взрослого населения, так и среди детей. Данный факт вызывает особую настороженность специалистов и требует детального изучения причин уролитиаза, а также разработки эффективных методов метафилактики с учетом возрастных особенностей пациентов.

Метафилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов камнеобразования после удаления конкрементов, и включает коррекцию метаболических нарушений, лечение сопутствующих заболеваний, нормализацию уродинамики и модификацию образа жизни пациента.

Несмотря на широкое внедрение новых высокоэффективных неинвазивных методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, частота рецидива остается высокой. Анализ статистических данных говорит о том, что примерно 11–15% пациентов после удаления конкремента будут иметь рецидив в течение года, 30% – в течение 5 лет и 50% – в течение 10 лет. Важный момент: в детской практике эти цифры увеличиваются примерно в 1,2–1,3 раза. Ранний возраст пациентов уже сам по себе является фактором риска рецидива.

Данная статистика подчеркивает важность разработки и внедрения в клиническую практику эффективных методов метафилактики МКБ, особенно у детей, с учетом потенциального влияния заболевания на развитие и функционирование мочевыделительной системы в процессе роста организма.

Целью данной статьи является анализ современных подходов к метафилактике МКБ у детей на основе изучения научных работ ведущих исследователей в данной области и определение наиболее эффективных методов предупреждения рецидивов камнеобразования с учетом возрастных особенностей, химического состава конкрементов и патогенетических механизмов их формирования.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Распространенность МКБ у детей варьирует в зависимости от географического региона, климатических условий, генетических факторов и особенностей питания. Мочекаменная болезнь у детей наиболее часто диагностируется в возрасте от 3 до 11 лет и, в отличие от взрослых, не имеет выраженных гендерных различий, за исключением рецидивирующего камнеобразования и коралловидных камней, которые

в 80% случаев обнаруживаются у мальчиков. Популяционная распространенность мочекаменной болезни среди детей составляет 3–5%. Важным эпидемиологическим наблюдением последних десятилетий является тенденция к росту заболеваемости МКБ у детей во всем мире. Это связано как с улучшением диагностики, так и с реальным увеличением частоты заболевания.

Факторы риска развития мочекаменной болезни у детей
Risk factors for urolithiasis in children

Группа факторов	Факторы риска	Частота выявления, %	Механизм влияния
Генетические факторы	Наследственная предрасположенность	68,5	Наследование метаболических нарушений, предрасполагающих к камнеобразованию
	Семейная история МКБ	42,3	Генетически обусловленные особенности обмена камнеобразующих веществ
Анатомические факторы	Аномалии мочевого выделительной системы	21,2	Нарушение оттока мочи, создание условий для кристаллизации
	Обструктивные уropатии	15,7	Застой мочи, создание условий для кристаллизации и инфицирования
Метаболические нарушения	Гиперкальциурия	45,0	Повышенная концентрация кальция в моче
	Гипероксалурия	20,0	Повышенная концентрация оксалатов в моче
	Гиперурикозурия	15,0	Повышенная концентрация мочевой кислоты в моче
	Гиперцистинурия	1,0	Повышенная концентрация цистина в моче
	Гипоцитратурия	30,0	Снижение защитных факторов мочи
Экологические факторы	Проживание в экологически неблагоприятных условиях	88,5	Влияние токсических веществ на метаболизм
	Загрязнение окружающей среды	62,4	Воздействие ксенобиотиков на почечный эпителий
Климатические факторы	Жаркий климат	53,8	Дегидратация, повышение концентрации солей в моче
	Низкая влажность воздуха	47,6	Повышенное потоотделение, концентрирование мочи
Диетические факторы	Нарушения питания	42,3	Избыточное потребление белка, соли, оксалатов
	Недостаточное потребление жидкости	35,1	Концентрирование мочи
Инфекционные факторы	Инфекции мочевых путей	25,3	Изменение pH мочи, образование «матрицы» для кристаллизации
	Бактериурия	18,7	Образование струвитных камней
Ятрогенные факторы	Длительный прием некоторых лекарственных препаратов	16,6	Изменение метаболизма и состава мочи
Материнские факторы	Отягощенная беременность на фоне токсикоза	82,7	Метаболические нарушения у плода
	Гестоз	16,1	Нарушение формирования почечных структур
	Прием противовирусных и антибактериальных препаратов	16,6	Токсическое воздействие на почки плода
Образ жизни родителей	Вредные привычки у родителей	16,6	Влияние на внутриутробное развитие почек

Анализ факторов риска развития МКБ у детей, проведенный рядом исследователей, позволил выделить комплекс причин, способствующих камнеобразованию (см. таблицу) [1, 3, 5].

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Формирование конкрементов в мочевыделительной системе детей обусловлено сложным взаимодействием различных факторов, приводящих к нарушению коллоидно-кристаллоидного равновесия мочи и преципитации камнеобразующих веществ [1, 3, 5].

Основные патогенетические механизмы камнеобразования включают:

1. Метаболические нарушения, приводящие к повышенной экскреции камнеобразующих веществ с мочой (гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, гиперцистинурия).
2. Изменение pH мочи, влияющее на растворимость камнеобразующих веществ.
3. Снижение концентрации естественных ингибиторов кристаллизации (цитрат, магний, нефрокальцин, остеопонтин, протеин Тамма – Хорсфалла).
4. Нарушение уродинамики, приводящее к застою мочи и созданию благоприятных условий для кристаллизации и агрегации кристаллов.
5. Инфекционный процесс в мочевыделительной системе, особенно вызванный уреазопродуцирующими бактериями, способствующий формированию струвитных камней.

Особенности патогенеза МКБ у детей зависят от типа метаболических нарушений и химического состава конкрементов.

Кальциевые камни (кальций-оксалатные и кальций-фосфатные)

Составляют 60–70% всех мочевого камней у детей. Основными причинами их образования являются гиперкальциурия и гипероксалурия. Гиперкальциурия может быть обусловлена повышенной абсорбцией кальция в кишечнике, нарушением его реабсорбции в почечных канальцах или повышенной резорбцией костной ткани. Гипероксалурия связана с повышенным потреблением оксалатов с пищей, нарушением их метаболизма или повышенной кишечной абсорбцией.

Мочекислые камни

Мочекислые камни выявляют у детей в 4–8% всех случаев мочекаменной болезни. Основной причиной появления мочекислых камней у детей оказывается гиперурикозурия. Гиперурикозурией называют выведение с мочой более 10 мг/кг/сут мочевой кислоты. Формированию мочекислых камней способствует кислая реакция мочи (pH<5,5), при которой значительно снижается растворимость мочевой кислоты.

Цистиновые камни

Составляют около 5–10% мочевого камней у детей и образуются вследствие генетически обусловленного нарушения реабсорбции цистина в почечных канальцах (цистинурия). Растворимость цистина зависит от pH мочи и значительно снижается при pH<7,0.

Струвитные (инфекционные) камни

Составляют около 15–20% мочевых камней у детей и формируются на фоне инфекции мочевыводящих путей, вызванной уреазопродуцирующими бактериями (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). Уреаза расщепляет мочевины до аммиака, что приводит к алкализации мочи и преципитации магний-аммоний-фосфата (струвита) и карбонат-апатита.

■ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕТАФИЛАКТИКИ МКБ У ДЕТЕЙ

Принципы метафилактики мочекаменной болезни включают обеспечение (восстановление) адекватного пассажа мочи, устранение мочевой инфекции, коррекцию выявленных нарушений метаболизма (снижение концентрации литогенных субстанций мочи и регуляцию или нормализацию pH мочи) [1, 3, 5].

Метафилактика МКБ у детей основывается на комплексном подходе, учитывающем индивидуальные особенности пациента, химический состав конкрементов и выявленные метаболические нарушения. Рассмотрим основные компоненты метафилактики [5]:

1. Диагностика метаболических нарушений.

Перед назначением метафилактики необходимо провести комплексное обследование ребенка, включающее:

- анализ химического состава конкремента методом инфракрасной спектроскопии или рентгенофазового анализа;
- исследование биохимических показателей крови (кальций, фосфор, мочевины, креатинин, общий белок, электролиты);
- биохимическое исследование суточной мочи (объем, pH, кальций, оксалат, цитрат, мочевины, кислоты, магний, фосфор, натрий, калий, креатинин);
- бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам;
- оценку функционального состояния почек;
- визуализирующие методы исследования (УЗИ, компьютерная томография) для выявления аномалий строения мочевыделительной системы.

2. Общие рекомендации по режиму и питанию.

Общие рекомендации являются важным компонентом метафилактики МКБ у детей и включают:

- адекватную гидратацию. Потребление жидкости должно быть достаточным для обеспечения диуреза не менее 1–2 мл/кг/ч. Для детей рекомендуемый объем суточной мочи составляет более 1 л/сут для возраста <7 лет и более 2 л/сут для возраста >7 лет;
- сбалансированное питание. Диета должна соответствовать возрасту ребенка и включать адекватное количество белков, жиров и углеводов, а также микроэлементов и витаминов;
- регулярную физическую активность. Способствует нормализации обмена веществ, предотвращает ожирение и улучшает уродинамику;
- нормализацию массы тела. Ожирение является фактором риска развития МКБ, поэтому важно поддерживать нормальную массу тела у детей.

3. Специфическая метафилактика в зависимости от типа метаболических нарушений и состава конкрементов.

При кальций-оксалатных камнях:

- коррекция гиперкальциурии:
 - ограничение потребления кальция с пищей (за исключением случаев, когда гиперкальциурия связана с повышенной резорбцией костной ткани);
 - снижение потребления натрия (не более 2 г/сут), так как высокое потребление натрия увеличивает экскрецию кальция с мочой;
 - при абсорбтивной гиперкальциурии – ограничение потребления продуктов, богатых кальцием (молочные продукты, твердые сыры);
 - при резорбтивной гиперкальциурии – лечение основного заболевания (гиперпаратиреоз и др.);
 - при почечной гиперкальциурии – применение тиазидных диуретиков под контролем уровня кальция и электролитов в крови;
- коррекция гипероксалурии:
 - ограничение потребления продуктов, богатых оксалатами (шпинат, ревень, шоколад, какао, орехи, чай, кофе);
 - ограничение потребления витамина С (аскорбиновой кислоты), так как он является предшественником оксалата;
 - увеличение потребления кальция с пищей для связывания оксалатов в кишечнике и снижения их абсорбции;
 - при первичной гипероксалурии – применение пиридоксина (витамина В6), который является кофактором ферментов, участвующих в метаболизме оксалатов;
- увеличение концентрации ингибиторов кристаллизации в моче:
 - применение цитратных смесей для повышения уровня цитрата в моче;
 - употребление продуктов, богатых магнием (зеленые овощи, орехи, цельнозерновые продукты).

При мочекислых камнях:

- коррекция гиперурикозурии:
 - ограничение потребления продуктов, богатых пуринами (мясо, субпродукты, рыба, бобовые);
 - применение аллопуринола при выраженной гиперурикозурии и рецидивирующем камнеобразовании;
- алкализация мочи:
 - применение цитратных смесей для поддержания pH мочи на уровне 6,2–6,8;
 - употребление продуктов, способствующих алкализации мочи (фрукты, овощи, соки).

При цистиновых камнях:

- снижение концентрации цистина в моче:
 - обильное питье для увеличения объема мочи и снижения концентрации цистина;
 - ограничение потребления продуктов, богатых метионином (источником цистина): мяса, рыбы, молочных продуктов, яиц;

- алкализация мочи:
 - применение цитратных смесей для поддержания pH мочи на уровне 7,0–7,5, что увеличивает растворимость цистина;
- медикаментозная терапия:
 - применение тиоловых препаратов (D-пеницилламин, тиопронин, каптоприл), которые образуют с цистином растворимые комплексы. Эти препараты применяются с осторожностью у детей под строгим контролем врача из-за риска развития побочных эффектов.

При струвитных (инфекционных) камнях:

- антибактериальная терапия:
 - длительное (до 3 месяцев) применение антибиотиков, активных в отношении уреазопродуцирующих бактерий, с учетом чувствительности возбудителя;
- коррекция pH мочи:
 - подкисление мочи с помощью метионина или L-метионина для поддержания pH мочи на уровне 5,8–6,2, что препятствует формированию струвитных камней;
- профилактика и лечение застоя мочи:
 - коррекция анатомических аномалий мочевыделительной системы, способствующих застою мочи и развитию инфекции;
 - обеспечение адекватного опорожнения мочевого пузыря;
- применение ингибиторов уреазы:
 - гидроксиминоуксусная кислота.

4. Медикаментозная метафилактика.

Медикаментозная терапия является важным компонентом метафилактики МКБ у детей и назначается с учетом выявленных метаболических нарушений и состава конкрементов:

- 1) цитратные смеси (калия-натрия цитрат, калия цитрат): применяются для алкализации мочи при мочекислых и цистиновых камнях, а также для увеличения концентрации цитрата в моче при гипоцитратурии. Дозирование у детей осуществляется с учетом возраста и массы тела под контролем pH мочи;
- 2) тиазидные диуретики (гидрохлортиазид): применяются при гиперкальциурии почечного происхождения для снижения экскреции кальция с мочой. Дозирование у детей составляет 0,5–1,0 мг/кг/сут под контролем уровня электролитов и кальция в крови;
- 3) аллопуринол: применяется при гиперурикозурии и мочекислых камнях. Дозирование у детей составляет 10 мг/кг/сут (максимально до 300 мг/сут) под контролем уровня мочевой кислоты в крови и моче;
- 4) пиридоксин (витамин B6): применяется при первичной гипероксалурии I типа. Дозирование у детей составляет 5–20 мг/кг/сут под контролем уровня оксалатов в моче;
- 5) тиоловые препараты (D-пеницилламин, тиопронин): применяются при цистиновых камнях для образования растворимых комплексов с цистином. Дозирование осуществляется индивидуально под строгим контролем врача из-за риска развития побочных эффектов;

6) растительные препараты с комплексным действием: применяются как вспомогательное средство при различных типах камней благодаря их противовоспалительному, спазмолитическому и диуретическому действию. Экстракты лекарственных растений, входящих в состав поликомпозиционных фитопрепаратов, например таких, как Цистон, обладают противомикробным и противовоспалительным действием, что важно в ситуациях как отхождения конкремента, так и профилактики инфекционного камнеобразования. Цистон оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие, более выраженное в отношении *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и других грамотрицательных бактерий. Растительные гликозиды и алкалоиды могут приводить к усилению действия традиционных антибиотиков, спазмолитиков, дополнительно снижая тонус гладких миоцитов. Компоненты Цистона регулируют кристалло-коллоидный баланс, предотвращают перенасыщение литогенных субстанций. Он ингибирует образование камней путем снижения концентрации в моче таких веществ, как щавелевая кислота, кальций, гидроксипролин и т. д., способствующих образованию камней. Применение препарата при мочекаменной болезни и кристаллурии не зависит от состава камней и pH мочи. Очень важным моментом в лечении уролитиаза является мочегонный эффект. Усиление почечного кровотока приводит к увеличению диуреза. Активные субстанции, соединяясь с глюкуроновой кислотой, формируют защитный коллоидный комплекс, препятствующий процессу кристаллизации, мочи, что очень важно с позиции метафилактики уролитиаза [1].

5. Мониторинг эффективности метафилактики.

Контроль эффективности проводимого курса метафилактики уролитиаза в первый год наблюдения проводят через каждые 3 месяца. В последующем контроль осуществляется 1 раз в 6 месяцев (общий и биохимический анализ крови и мочи, УЗИ мочевого системы, рентгенологическое исследование).

Мониторинг включает:

- оценку клинических симптомов;
- контроль лабораторных показателей крови и мочи;
- визуализирующие методы исследования (УЗИ, КТ) для выявления рецидивов камнеобразования;
- оценку функционального состояния почек.

Об эффективности лечения и метафилактики судят по увеличению объема мочи, снижению лейкоцитурии, прекращению роста конкрементов, снижению процента рецидивов камнеобразования. Контроль проведения профилактического лечения осуществляют в течение 5 лет после выявления мочекаменной болезни [1–3, 5].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕТАФИЛАКТИКЕ МКБ У ДЕТЕЙ

Современная метафилактика МКБ у детей основывается на персонализированном подходе с учетом индивидуальных особенностей пациента, химического состава конкрементов и выявленных метаболических нарушений [1, 3, 5]. Рассмотрим некоторые современные тенденции в этой области:

1. Генетическое тестирование.

Определение генетических маркеров МКБ позволяет выявить детей с наследственной предрасположенностью к камнеобразованию и своевременно начать профилактические мероприятия. Особенно важно генетическое обследование детей

с ранним началом заболевания, рецидивирующим течением и семейной историей МКБ. Примерно каждый четвертый пациент с МКБ имеет семейный анамнез. Поэтому именно в детской практике большое значение отведено соотношению генетических расстройств и риска формирования МКБ. Так, в генетическом каталоге McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Men (OMIM) выявлено более 30 состояний, при которых уролитиаз является главным проявлением или вносит вклад как симптом в общее проявление болезни. Например, согласно каталогу, к образованию пуринов могут приводить такие генетические расстройства, как Lesh – Nyhan синдром, гиперактивность фосфорибозилпирофосфат синтетазы-1, ксантинурия либо дефицит фосфорибозил-трансферазы (2,8-ДГА).

2. Определение метаболического профиля мочи.

Метабомика позволяет одновременно определить широкий спектр метаболитов в моче и выявить специфические маркеры риска камнеобразования. Данный подход способствует более точной диагностике метаболических нарушений и персонализации метафилактики.

3. Применение пробиотиков.

Исследования показывают, что изменения в микробиоме кишечника могут влиять на риск развития МКБ через модуляцию метаболизма оксалатов, кальция и других камнеобразующих веществ. Применение пробиотиков, особенно содержащих *Oxalobacter formigenes*, который метаболизирует оксалаты, может быть перспективным направлением метафилактики кальций-оксалатных камней.

4. Комбинированная фармакотерапия.

Применение комбинации препаратов с различными механизмами действия позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза камнеобразования одновременно и повысить эффективность метафилактики, например комбинация цитратных смесей с растительными препаратами при кальций-оксалатных камнях.

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАФИЛАКТИКИ МКБ У ДЕТЕЙ

Эффективность метафилактики МКБ у детей зависит от многих факторов, включая тип метаболических нарушений, химический состав конкрементов, наличие сопутствующих заболеваний и приверженность пациента к выполнению рекомендаций [1, 2, 4].

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, показал, что соблюдение полного объема врачебных рекомендаций приводит к возникновению рецидива лишь в 5,6% наблюдений, в то время как бессистемная и неполноценная метафилактика – в 15,8% наблюдений.

Факторы, влияющие на эффективность метафилактики:

1. Своевременное выявление и коррекция метаболических нарушений.
2. Правильный выбор методов метафилактики с учетом состава конкрементов.
3. Адекватное лечение сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы.
4. Коррекция анатомических аномалий, способствующих застою мочи.
5. Приверженность пациента и его родителей к выполнению рекомендаций.
6. Регулярное наблюдение и своевременная коррекция схемы метафилактики.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метафилактика мочекаменной болезни у детей представляет собой сложный и многокомпонентный процесс, требующий индивидуального подхода с учетом возрастных особенностей пациента, типа метаболических нарушений и химического состава конкрементов. Эффективная метафилактика возможна только при комплексном подходе, включающем коррекцию метаболических нарушений, нормализацию уродинамики, лечение сопутствующих заболеваний и изменение образа жизни.

Основными принципами метафилактики МКБ у детей являются:

1. Детальное обследование с выявлением литогенных факторов и определением химического состава конкрементов.
2. Дифференцированный подход к метафилактике в зависимости от типа метаболических нарушений и состава камней.
3. Комбинированное использование диетотерапии и медикаментозного лечения.
4. Регулярный мониторинг эффективности метафилактики со своевременной коррекцией схемы лечения.
5. Обучение пациента и его родителей основам метафилактики и формирование приверженности к лечению.

Применение современных методов диагностики метаболических нарушений, разработка новых фармакологических препаратов и использование информационных технологий открывают новые перспективы в метафилактике МКБ у детей и позволяют значительно снизить частоту рецидивов заболевания.

Таким образом, метафилактика должна стать неотъемлемой частью лечения мочекаменной болезни у детей, позволяющей не только предотвратить рецидивы камнеобразования, но и улучшить качество жизни пациентов, а также снизить риск развития осложнений заболевания и прогрессирования почечной недостаточности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bairashevskaya A.V., Baidin Sergei P., Tsarichenko Dmitry G., Saenko Vladimir S. Treatment Characteristics of Kidney Stone Disease in Children. *Current Pediatrics*. 2021;20(2):122–133. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2256. (in Russian)
2. Gadzhiev N.K., Brovkin S.S., Grigor'ev V.E., Dmitriev V.V., Malkhasyan V.A., Shkarupa D.D., Pisarev A.V., Mazurenko D.V., Obidnyak V.M., Orlov I.N., Popov S.V., Tagirov N.S., Petrov S.V. Metaphylaxis of urolithiasis: new look, modern approach, implementation in a mobile application. *Urologiia*. 2017;(1):124–129. doi: 10.18565/umL2017.L124-129. (in Russian)
3. Radmayr C., et al. Guidelines on Pediatric Urology. Eur. Assoc. of Urology. 2025. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Pediatric-Urology-2025.pdf> (accessed 10.05.2025).
4. Saenko V.S., Gazimiev M.A., Pesegov S.V., Alyaev Y.G. Recurrence prevention for urinary stone disease. Part II. The factors associated with increase in incidence of urinary stone disease. Current views on the mechanisms of stone formation (continuation). *Urologiia*. 2018;(6):131–138. doi: 10.18565/urology.2018.6.131-138. (in Russian)
5. Urolithiasis in children. Clinical recommendations. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/urolithiasis-in-children> (accessed 10.05.2025).

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.023>
УДК 616.71-007.234-02:577.122.8]-036.1-053.1



Галашевская А.А.¹ ✉, Почкайло А.С.², Зайцев Д.В.², Лазарчик И.В.², Фурсевич И.А.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Остеопороз как проявление лизинурической непереносимости белка: обзор литературы и клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Галашевская А.А., Почкайло А.С. – концепция статьи, обработка литературных источников, сбор материала, написание и окончательное редактирование; Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Фурсевич И.А. – окончательное редактирование.

Информированное согласие: авторы получили информированное согласие законного представителя пациента и самого пациента на опубликование изображений в медицинском издании и использование информации о состоянии здоровья пациента в научной литературе.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность пациенту и его семье за предоставленное согласие на публикацию клинических данных. Их готовность к сотрудничеству и доверие к медицинскому сообществу, без сомнения, являются важным вкладом в расширение знаний об орфанных заболеваниях.

Для цитирования: Галашевская А.А., Почкайло А.С., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Фурсевич И.А. Остеопороз как проявление лизинурической непереносимости белка: обзор литературы и клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):471–487. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.023>

Подана: 05.05.2025

Принята: 05.09.2025

Контакты: ag.minsk.by@gmail.com

Резюме

Лизинурическая непереносимость белка (ЛНБ; OMIM #222700) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене SLC7A7, что приводит к нарушению транспорта лизина, аргинина, орнитина в кишечнике и почках с последующим метаболическим дисбалансом. В классических случаях заболевание дебютирует в раннем детском возрасте после введения белкового прикорма и включает триаду ключевых симптомов: гипераммониемию, выраженную непереносимость белка и задержку физического развития. Характерной особенностью заболевания является мультисистемность поражения, включая легочные, почечные, гематологические, иммунные, неврологические и костно-мышечные нарушения. Гетерогенность клинической картины затрудняет своевременную диагностику.

В статье представлен обзор современных данных о клинических проявлениях, диагностике и лечении ЛНБ. Особое внимание уделено описанию клинического случая генетически подтвержденной ЛНБ у 17-летней девушки с тяжелым остеопорозом, множественными компрессионными переломами позвонков, низкорослостью и рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза.

Ключевые слова: лизинурическая непереносимость белка, гипераммониемия, остеопороз, переломы костей, рецидивирующая энцефалопатия, наследственные болезни обмена веществ, SLC7A7

Halasheuskaya A.¹✉, Pachkaila A.², Zaitsau D.², Lazarchyk I.², Fursevich I.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Osteoporosis as a Manifestation of Lysinuric Protein Intolerance: A Literature Review and a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Halasheuskaya A., Pachkaila A. – article concept, literary sources processing, material collection, text writing and final editing; Zaitsau D., Lazarchyk I., Fursevich I. – final editing.

Informed consent: the authors obtained informed consent from the patient's legal representative and the patient himself to publish her images in a medical journal and to use personal information about the patient's health status in scientific literature.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the patient and her family for their consent to publish the clinical data. Their willingness to cooperate and trust in the medical community are, undoubtedly, an important contribution to expanding knowledge about orphan diseases.

For citation: Halasheuskaya A., Pachkaila A., Zaitsau D., Lazarchyk I., Fursevich I. Osteoporosis as a Manifestation of Lysinuric Protein Intolerance: A Literature Review and a Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):471–487. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.023>

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 05.09.2025

Contacts: ag.minsk.by@gmail.com

Abstract

Lysinuric protein intolerance (LPI; OMIM #222700) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the SLC7A7 gene, leading to impaired transport of lysine, arginine, and ornithine in the intestine and kidneys, resulting in metabolic imbalance. In classical cases, the disease debuts in early childhood after the introduction of protein-rich complementary foods and is characterized by a triad of key symptoms: hyperammonemia, severe protein intolerance, and delayed physical development. A hallmark of LPI is multisystem involvement, including pulmonary, renal, hematological, immune, neurological, and musculoskeletal abnormalities. The heterogeneity of clinical presentation complicates timely diagnosis.

The article provides a review of current data on LPI clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Special emphasis is placed on a clinical case of genetically confirmed LPI in a 17-year-old female patient, presenting with severe osteoporosis, multiple vertebral compression fractures, short stature, and recurrent encephalopathy of unknown etiology.

Keywords: lysinuric protein intolerance, hyperammonemia, osteoporosis, bone fractures, recurrent encephalopathy, inherited metabolic disease, SLC7A7

■ ВВЕДЕНИЕ

Лизинурическая непереносимость белка (ЛНБ; синоним – двухосновная аминокислотурия II; OMIM #222700; МКБ-10 – E72.0; МКБ-11 – 5C60.Y) – редкое наследственное метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушением транспорта катионных аминокислот (лизина, аргинина и орнитина) через клеточные мембраны кишечника и почек [1, 2]. ЛНБ связана с мутациями в гене SLC7A7, который кодирует белок у+LAT1, ответственный за транспорт

катионных аминокислот. Нарушение функции этого белка приводит к недостаточному всасыванию катионных аминокислот в кишечнике, их избыточной экскреции с мочой и, как следствие, к дефициту лизина, орнитина и аргинина в крови [1, 2]. Основные метаболические последствия при ЛНБ связаны с дефицитом аргинина и орнитина – ключевых субстратов цикла мочевины (цикла Кребса – Хензелейта). Их недостаток вызывает вторичные нарушения в цикле образования мочевины, приводя к избыточному накоплению в крови аммиака (гипераммониемии). В качестве компенсаторной реакции (нередко неосознанной – до момента установления правильного диагноза) у многих пациентов формируется стойкое отвращение к богатой белком пище, что еще более усугубляет и без того имеющий место нутритивный дефицит [1, 3, 4].

Впервые ЛНБ была описана в 1965 г. J. Perheentupa и J.K. Visakorpi у трех финских детей с врожденным нарушением метаболизма, клинически проявляющимся отвращением к животному белку, тяжелой задержкой роста, периодической рвотой и диареей, гипераммониемией, гепатомегалией и тенденцией к гранулоцитопении [5]. На сегодняшний день в мировой литературе описано свыше 200 случаев ЛНБ. Наиболее распространено данное заболевание в Финляндии (1 : 50 000), Японии и Италии, при этом спорадические случаи регистрируются повсеместно [3].

ЛНБ долгое время рассматривалась как относительно доброкачественное заболевание, однако накопленные к настоящему времени клинические данные указывают на ее мультисистемный и прогрессирующий характер. Заболевание сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений, таких как легочный альвеолярный протеиноз, терминальная почечная недостаточность, синдром активации макрофагов [6]. Раннее выявление и коррекция метаболических нарушений могут улучшить качество жизни пациентов, однако риск фатальных осложнений остается значительным.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ЛНБ может дебютировать в неонатальном периоде, но чаще проявляется в младенчестве или раннем детстве после перехода ребенка с грудного вскармливания на белковый прикорм [3, 6, 7].

Ранние клинические симптомы ЛНБ [8]:

- рецидивирующая рвота и диарея;
- эпизоды ступора или комы после употребления богатой белком пищи;
- отказ от еды, отвращение к белковым продуктам;
- задержка физического развития («неспособность процветать», failure to thrive);
- гепатоспленомегалия;
- мышечная гипотония.

Поздние клинические проявления ЛНБ [7–14]:

- задержка роста;
- ранний (часто тяжелый) остеопороз с патологическими костными переломами;
- поражение легких: альвеолярный протеиноз, фиброз;
- поражение почек: протеинурия, нефрокальциноз, хроническая болезнь почек (ХБП);
- гематологические отклонения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- иммунные расстройства: синдром гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), аутоиммунная патология (СКВ, ревматоидный артрит).

Также могут наблюдаться гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, острый панкреатит [8].

Согласно ретроспективному анализу J.L. Contreras et al. (2021 г.), охватившему 157 пациентов с ЛНБ, частота встречаемости у них метаболических нарушений составила 52%, желудочно-кишечных – 43%, гематологических – 55%, иммунных – 54%, почечных – 41%, неврологических – 25%, легочных – 18% [7]. Наиболее распространенными метаболическими и гастроинтестинальными симптомами были: задержка физического развития («неспособность процветать», failure to thrive) (52%), отвращение к богатой белком пище (36%), рвота (30%), а среди мультисистемных проявлений чаще всего встречались гепатоспленомегалия (46%), протеинурия (34%), анемия (29%) и остеопороз (24%).

Особенности течения ЛНБ

У детей с ЛНБ употребление продуктов с высоким содержанием белка нередко провоцирует тошноту, рвоту, возникновение абдоминальных болей. В качестве защитной реакции у большинства пациентов с раннего возраста формируется компенсаторный механизм в виде избирательного отказа от белковой пищи и спонтанный переход на вегетарианский рацион питания. Следует подчеркнуть, что отвращение к пище, богатой белком, является ярким патогномоничным маркером ЛНБ [1, 3]. Дефицит белка в рационе приводит к нутритивной недостаточности, мышечной гипотонии и остеопорозу. Со временем у пациентов формируется фенотип, напоминающий целиакию («тонкие» конечности и относительно увеличенный живот), что объясняет частую первичную обращаемость к врачу-гастроэнтерологу [6].

В течение первых месяцев жизни обычно развивается гепатоспленомегалия, которая становится поводом для направления ребенка к врачу-гематологу, особенно при выявлении сопутствующих анемии, изолированной тромбоцитопении или панцитопении [6]. Иногда наблюдается прогрессирующее поражение печени – от стеатоза до фиброза и цирроза [15].

Избыточное потребление белковой пищи у пациентов с ЛНБ может спровоцировать неврологические нарушения, обусловленные транзиторной или персистирующей гипераммониемией. Выраженность симптомов зависит от уровня гипераммониемии и возраста ребенка. У младенцев отмечаются снижение мышечного тонуса и летаргия, а у детей старшего возраста – атаксия и поведенческие нарушения в виде раздражительности или апатии. При резком увеличении белка в рационе возможен гипераммониемический криз, сопровождающийся судорогами, потерей сознания и риском развития комы [6]. Интеллектуальное развитие большинства пациентов остается в норме, однако у лиц с частыми или тяжелыми эпизодами гипераммониемии возможны когнитивные нарушения из-за нейротоксического воздействия аммиака на мозг [6].

При ЛНБ уже в раннем детском возрасте нередко обнаруживаются прогрессирующие интерстициальные изменения в легких, которые на начальных этапах часто протекают бессимптомно. В детском возрасте также у многих пациентов развивается легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) – жизнеугрожающее осложнение, обусловленное накоплением сурфактанта в альвеолах. Это приводит к прогрессирующей гипоксии и тяжелой дыхательной недостаточности, требующей экстренной респираторной поддержки. ЛАП является наиболее опасным легочным осложнением ЛНБ. Вторым по распространенности осложнением является легочный фиброз, который может возникать изолированно или сочетаться с альвеолярным

протеинозом. Из-за высокого риска бессимптомного течения и быстрого прогрессирования легочных поражений при первичной диагностике ЛНБ всем пациентам рекомендовано проведение компьютерной томографии легких высокого разрешения, позволяющей выявить доклинические изменения, включая интерстициальные поражения и начальные признаки фиброза [8, 12].

Серьезным осложнением ЛНБ является поражение почек. Ранним маркером нефрологических нарушений служит бессимптомная изолированная протеинурия, которая при отсутствии лечения может привести к дисфункции проксимальных канальцев и нефрокальцинозу, часто прогрессирующим до ХБП. Гломерулярные поражения встречаются реже, но также ассоциированы с высоким риском развития ХБП [13, 14].

Иммунная дисфункция является хорошо известным осложнением ЛНБ, хотя механизм связи метаболических нарушений при ЛНБ с аутоиммунитетом остается неясным [7]. Иммунологические проявления были зарегистрированы в нескольких случаях и могут проявляться в форме системной красной волчанки, ревматоидного артрита, витилиго и иммунной тромбоцитопенической пурпуры [1, 7].

ГЛГ является еще одним из иммунных осложнений, наблюдаемых при ЛНБ [1]. ГЛГ представляет собой опасное для жизни состояние, обусловленное гиперактивацией цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов с массивным выбросом провоспалительных цитокинов. Клинические проявления включают лихорадку, спленомегалию, неврологические нарушения, коагулопатию, нарушение функции печени, цитопению, гипертриглицеридемию, гиперферритинемию и гемофагоцитоз [16]. При отсутствии лечения ГЛГ может трансформироваться в синдром активации макрофагов, сопровождающийся массивным гемолизом и полиорганной недостаточностью. У новорожденных детей ГЛГ часто ошибочно интерпретируется как перинатальная инфекция, что удлиняет «диагностическую Одиссею» ЛНБ [6]. Однако, как продемонстрировано в исследовании W. Mauhin et al. (2017 г.), при ЛНБ в большинстве случаев ГЛГ имеет субклиническое течение, ограничиваясь спленомегалией и лабораторными отклонениями (гипертриглицеридемией, гиперферритинемией и гипофибриногенемией), не требующими экстренных вмешательств [1].

Важно отметить, что классические симптомы ЛНБ могут оставаться незамеченными в течение первого и второго десятилетия жизни из-за подсознательного ограничения потребления белковой пищи, что нередко приводит к поздней диагностике, когда уже развиваются необратимые осложнения [8].

■ ДИАГНОСТИКА

Алгоритм диагностики ЛНБ включает следующие этапы [8]:

- клиническая оценка – анализ анамнеза (отвращение к богатой белком пище, задержка роста, неврологические эпизоды) и выявление мультисистемных проявлений;
- биохимические исследования – анализ аминокислотного профиля сыворотки крови и мочи (снижение уровней аргинина, орнитина, лизина в крови и повышение их экскреции с мочой); определение уровня аммиака в крови (повышение уровня аммиака после потребления богатой белком пищи; концентрация его натощак – обычно в норме);
- молекулярно-генетический анализ – выявление патогенных мутаций в гене SLC7A7.

Таблица 1
Лабораторные отклонения у пациентов с ЛНБ
Table 1
Laboratory abnormalities in LPI patients

Метод исследования	Лабораторные отклонения	Примечание
Общий анализ крови	Анемия (нормохромная или гипохромная)	Неспецифичные гематологические проявления
	Лейкопения	
	Тромбоцитопения	
Биохимический анализ крови	Гиперферритинемия	При субклиническом ГЛГ наиболее характерно выявление анемии, тромбоцитопении или панцитопении в сочетании с биохимическими нарушениями (гипофибриногенемией, высокой активностью ЛДГ, гиперферритинемией и гипертриглицеридемией)
	Гиперхолестеринемия	
	Гипертриглицеридемия	
	Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	
	АЛТ, АСТ (активность может немного превышать норму)	
Коагулограмма	Гипофибриногенемия	
Аммиак в крови	Гипераммониемия	Рекомендуется проводить оценку уровня аммиака в двух состояниях: – натощак (базовые значения, как правило, остаются в пределах нормы); – после белковой провокации (употребление пищи с высоким содержанием белка), при которой наблюдается постпрандиальная гипераммониемия
Аминокислоты в крови (танDEMная масс-спектрометрия, ТМС)	Снижение уровней аргинина, орнитина и лизина	Показатели могут быть в пределах референсных значений
	Повышение уровней серина, глицина, цитруллина, пролина, аланина и глутамина	Часто вторично повышены из-за дисфункции цикла мочевины вследствие первичных нарушений
Аминокислоты в моче	Повышение уровней аргинина, орнитина и лизина	Наиболее выраженное повышение характерно для лизина
Оротовая кислота в моче	Повышение уровня оротовой кислоты	Отражает дисфункцию цикла мочевины; показатели могут оставаться в пределах референсных значений на фоне низкобелковой диеты

Основные лабораторные отклонения, наблюдаемые при ЛНБ [3, 6], представлены в табл. 1.

Раннее выявление ЛНБ имеет решающее значение для предотвращения тяжелых эпизодов гипераммониемии, которые могут вызывать необратимые повреждения нервной системы. Кроме того, своевременное установление диагноза позволяет предвидеть возможные осложнения со стороны других органов, что достигается благодаря тщательному мониторингу за состоянием пациента [17].

К сожалению, диагностика ЛНБ часто затруднена и запаздывает из-за неспецифической клинической симптоматики и ложной нормализации лабораторных маркеров. Например, при длительном ограничении белка в рационе или нутритивной недостаточности уровни аммиака и катионных аминокислот в крови могут находиться в пределах референсных значений, маскируя при этом метаболический дефект [3, 8, 18].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Фенотипическая изменчивость и отсутствие специфической клинической картины нередко становятся причиной различных ошибочных диагнозов у пациентов с ЛНБ. Данную патологию следует дифференцировать с заболеваниями, имеющими схожую симптоматику, такими как: нарушения цикла образования мочевины, лизосомные болезни накопления (болезнь Гоше или Ниманна – Пика), заболевания, сопровождаемые мальабсорбцией (целиакия и другие), аутоиммунные заболевания, гемохроматоз, остеопороз [3, 8, 11].

■ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время специфическое лечение ЛНБ отсутствует. Лечение проводится эмпирически и включает в себя 3 ключевых направления: купирование острой гипераммониемии, долгосрочное лечение и лечение осложнений.

Купирование острой гипераммониемии

Целью этого направления в лечении является экстренное снижение уровня аммиака в крови. Лечение острой гипераммониемии проводится по соответствующим протоколам, утвержденным для лечения нарушений цикла образования мочевины [19, 20], включая:

- полное исключение белка из рациона питания пациента на 24–48 часов (при этом необходимо учитывать, что продолжительное ограничение белка (>48 часов) опасно развитием катаболизма белка);
- инфузионную терапию (10% глюкоза) – для подавления катаболизма и обеспечения организма энергией;
- медикаментозную детоксикацию (внутривенное введение L-аргинина, при неадекватной эффективности L-аргинина используется бензоат натрия, натрия фенилацетат или натрия фенилбутират).

В большинстве случаев вышеупомянутое медикаментозное лечение способствует нормализации уровня аммиака в крови, при отсутствии эффекта показан гемодиализ [3].

Долгосрочное лечение

Ключевыми элементами долгосрочного лечения являются: ограничение белка в рационе (с целью минимизации риска развития гипераммониемии) и обеспечение поступления достаточного количества незаменимых аминокислот [21]. Применяются следующие подходы:

- соблюдение пациентом низкобелковой диеты – ограничение уровня поступающего белка до минимально безопасного (индивидуальный расчет – с учетом возраста, массы тела и метаболического статуса пациента). При ЛНБ суточная норма белка для детей составляет 0,8–1,5 г/кг/сут, для взрослых – 0,5–0,8 г/кг/сут [8];
- дотация L-цитруллина (из расчета ≤ 100 мг/кг/день, в 4 приема, во время еды) – применяется в дополнение к низкобелковой диете [8]. Применение L-цитруллина снижает риск постпрандиальной гипераммониемии, повышает толерантность к белку, улучшает нутритивный статус за счет повышения аппетита и увеличения потребления пищи, уменьшает выраженность гепатомегалии и повышает повседневную активность пациента [3];

- дотация L-карнитина (из расчета 25–50 мг/кг/сут) – используется при гипокарнитинемии [8]. В исследовании L.M. Tanner et al. (2008 г.), включившем 37 пациентов с ЛНБ, обнаружено, что гипокарнитинемия ассоциирована с женским полом пациентов, наличием почечной недостаточности и применением лекарственных препаратов, выводящих аммиак [22];
- дотация L-лизина (в небольших дозах, из расчета 20–30 мг/кг/сут) – применяется при дефиците лизина [8]. В исследовании L.M. Tanner et al. (2007 г.) показано, что пероральный прием лизина в низких дозах обеспечивает долгосрочную концентрацию лизина в плазме у пациентов с ЛНБ, не вызывая гипераммониемии или нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [23];
- назначение лекарственных препаратов, связывающих аммиак (бензоат натрия, фенилбутират натрия) – рекомендованы при персистирующей гипераммониемии [3, 8]. Однако на текущий момент данные лекарственные средства не зарегистрированы в Республике Беларусь, что ограничивает их применение в клинической практике.

Лечение осложнений

К настоящему времени эффективного лечения поздних и полиорганных осложнений не разработано. Для лечения заболеваний легких были опробованы различные подходы, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, у пациентов с ЛАП, однако они не показали значительного клинического эффекта. При ЛАП лучшим терапевтическим подходом по-прежнему остается бронхоальвеолярный лаваж легких [17]. Лечение почечных, аутоиммунных и гематологических осложнений, а также остеопороза при ЛНБ должно проводиться под руководством профильных врачей-специалистов в соответствии со стандартизированными протоколами [8, 17].

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем клинический случай генетически подтвержденной ЛНБ у 17-летней девушки с тяжелым остеопорозом, множественными компрессионными переломами позвонков, низкорослостью и рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза. Насколько нам известно, данный клинический случай является первым документированным описанием ЛНБ в белорусской популяции.

Девочка впервые поступила в Республиканский центр детского остеопороза, функционирующий на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», в октябре 2019 г. в возрасте 12 лет с жалобами на длительные спонтанные боли в позвоночнике, возникшие на фоне продолжительной глюкокортикоидной терапии (ГКС-терапии) по поводу рецидивирующей энцефалопатии неуточненного генеза.

Анамнез жизни и настоящего заболевания

Девочка родилась от II беременности, II самостоятельных родов в сроке 40 недель (старшая сестра здорова). Масса тела при рождении – 3200 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. На первом году жизни росла и развивалась соответственно возрасту;

в физическом и нервно-психическом развитии не отставала от сверстников; находилась на грудном вскармливании до 1 года 6 месяцев.

С двухмесячного возраста до 7 лет у ребенка отмечались частые острые респираторные инфекции (до 8–10 раз в год), с 6 месяцев – анемия легкой степени. В 7 месяцев диагностирована инфекция мочевыводящих путей с повышением СОЭ до 52 мм/час, по поводу чего ребенок получал стационарное лечение. В последующем в течение года сохранялись изменения в общем анализе крови: анемия легкой степени, ускоренная СОЭ до 44 мм/час. Ребенок в возрасте 1 года 10 месяцев обследован на областном уровне, верифицирован диагноз: ВАМП: двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-й степени. Вторичный пиелонефрит, латентное течение. Анемия легкой степени смешанной этиологии. Симптоматическая нейтропения средней степени тяжести. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови отмечалось стойкое повышение активности ЛДГ (1080–1282 Ед/л). В дальнейшем ребенок неоднократно госпитализировался по поводу выявленной ВАМП в областную детскую больницу и в урологический центр республиканского уровня. В связи с сохраняющейся гепатоспленомегалией и изменениями в общем анализе крови (анемия, ускоренная СОЭ) девочка также неоднократно проходила обследование в онкогематологическом центре республиканского уровня. В ходе обследования данных за онкогематологическую патологию не выявлено.

В возрасте 4 лет ребенок впервые консультирован врачом-генетиком – наследственных дефектов метаболизма не выявлено; кариотип – 46, XX.

В 4 года 8 месяцев у девочки на фоне полного здоровья появились вялость, сонливость, шаткость походки, неинтенсивная головная боль, снижение аппетита, по поводу чего она была госпитализирована в областную больницу по месту жительства. При поступлении в биохимическом анализе крови наблюдались гипертрансаминаземия (АСТ – 326 Ед/л, АЛТ – 448 Ед/л, в динамике через 4 суток – 35 Ед/л и 50 Ед/л соответственно), а также повышение активности ЛДГ до 1750 Ед/л. В общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина (в диапазоне 108–106 г/л) и лейкоцитов ($4,3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 26 мм/час. Спустя 5 суток в утренние часы зафиксирован повторный приступ вялости, сонливости, мышечной слабости. При проведении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также при исследовании спинномозговой жидкости патологических изменений не выявлено. На электроэнцефалограмме отмечалась выраженная дезорганизация коркового ритма; нормальный ритм практически отсутствовал; над задними отведениями регистрировались медленные волны дельта- и тета-диапазонов без четкого амплитудного преобладания. Ребенок консультирован врачом-офтальмологом, врачом-оториноларингологом, врачом-неврологом, врачом-эндокринологом, врачом-гематологом. Установлен диагноз: гепатоспленомегалия. Нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия легкой степени. МАС: ФХЛЖ. Загиб в шейке желчного пузыря. ВАМП: ПМР 1-й степени справа. Вторичный пиелонефрит, латентное течение. Содружественное периодическое альтернирующее сходящееся косоглазие. Энцефалитическая реакция неуточненного генеза. С целью исключения лимфопролиферативных заболеваний на 10-е сутки ребенок повторно обследован в онкогематологическом центре республиканского уровня; данных в пользу наличия профильной патологии не выявлено; пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Подобное состояние у девочки повторилось в апреле 2019 г. в возрасте 11 лет 8 месяцев. На фоне полного здоровья появились вялость, сонливость, снижение аппетита, нарушение речи и координации, в связи с чем ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение областной больницы. При проведении МРТ головного мозга выявлена МР-картина одиночных очагов глиоза в больших полушариях головного мозга. Ребенку проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая и ГКС-терапия (дексаметазон, преднизолон). На фоне лечения отмечалась положительная динамика: девочка стала активной, купировались координаторные нарушения. На 15-е сутки ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с заключительным клиническим диагнозом: неуточненная рецидивирующая энцефалопатия. Сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, амблиопия слабой степени правого глаза. Сходящееся содружественное альтернирующее косоглазие обоих глаз. МАС: ДХЛЖ. При выписке рекомендовано продолжить ГКС-терапию (преднизолон – в дозе 0,9 мг/кг/сут с постепенной отменой в течение 4 месяцев).

На фоне приема преднизолона с мая 2019 г. девочку периодически стали беспокоить боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. К сентябрю 2019 г. болевой синдром усилился, что потребовало госпитализации в неврологическое отделение областной больницы. При обследовании по данным рентгенографии позвоночника выявлены деформации тел грудных и поясничных позвонков за счет снижения высоты (преимущественно – в передних и средних отделах) с формированием характерной («рыбьей») формы. МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника показала наличие неравномерной компрессии тел позвонков (снижение высоты в среднем на 30–50%, максимально на 75% на уровне Th11); склерозирование замыкательных пластинок с вогнутой деформацией (местами – по типу «рыбьих позвонков»); признаки отека костного мозга тел позвонков, остистых и поперечных отростков (данные изменения соответствуют патологическим переломам тел позвонков на фоне спондилопатии) (рис. 1А). Дополнительно выявлены МР-признаки гепатоспленомегалии.

Для исключения наследственных метаболических заболеваний девочка повторно проконсультирована врачом-генетиком. В рамках обследования проведен селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ. Для исключения болезней накопления исследована активность лизосомных ферментов в лейкоцитах: значимые отклонения не выявлены; исключены болезнь Гоше, болезнь Фабри, альфа-маннозидоз, фукозидоз, метахроматическая лейкодистрофия. По результатам сухой пробы мочи наследственных нарушений обмена веществ не обнаружено. При исследовании содержания аминокислот и ацилкарнитинов в образцах высушенной крови методом ТМС выявлены неспецифические изменения профиля аминокислот: снижение в крови концентрации аргинина (1,84 мкмоль/л при норме 2,84–26,5) и фенилаланина (27 мкмоль/л при норме 35,1–83,2), повышение – метионина (40 мкмоль/л при норме 11,8–36,9) и ацетилкарнитина (49 мкмоль/л при норме 11,6–45,9); орнитин – на нижней границе референсных значений (21 мкмоль/л при норме 19,1–107). Для уточнения диагноза через месяц проведено повторное исследование ТМС, в ходе которого диагностически значимых отклонений не обнаружено.

Для определения дальнейшей тактики лечения остеопороза девочка была направлена в Республиканский центр детского остеопороза с направительным диагнозом: стероидный остеопороз тяжелой степени тяжести. Дисгормональная

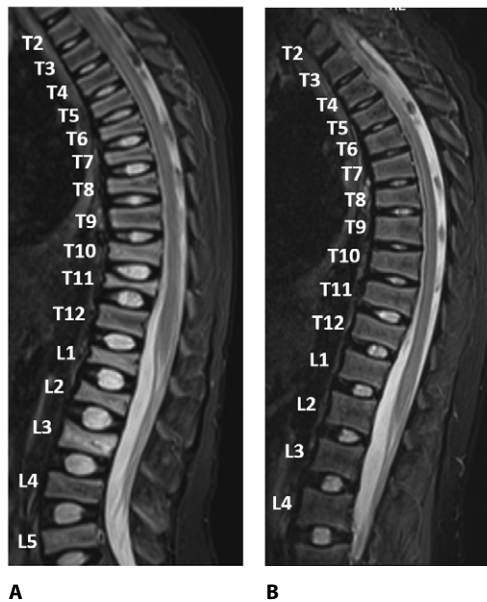


Рис. 1. Динамика МР-томографических изменений грудного и поясничного отделов позвоночника (описание в тексте): А – исходное МРТ-исследование (сентябрь 2019 г.); В – контрольное МРТ-исследование через 3 года 7 месяцев (апрель 2023 г.)
Fig. 1. MRI changes in the thoracic and lumbar spine over time (see description in the text): А – Baseline MRI (September 2019); В – control MRI after 3 years 7 months (April 2023)

спондилопатия. Синдром Иценко – Кушинга. Вторичная низкорослость. Врожденное нарушение обмена веществ? Энзимопеническая гемолитическая анемия?

При анализе анамнеза переломов выявлено, что у девочки в возрасте 1 года 8 месяцев был диагностирован закрытый косой перелом средней трети левой бедренной кости со смещением (травма в быту – бежала и упала на левую ногу с высоты собственного роста). В 2 года произошел повторный перелом в том же месте.

Семейный анамнез по остеопорозу не отягощен: низкоэнергетические переломы у родственников первой и второй степени родства не зарегистрированы.

Данные обследования пациента (на момент первичного обращения в Республиканский центр детского остеопороза)

Антропометрические данные пациента: масса тела – 30 кг, длина тела – 132 см, индекс массы тела (ИМТ) – 17,2 кг/м². Оценка физического развития с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения WHO AnthroPlus: Z-score длина тела / возраст –2,9 SD, что свидетельствует о низкорослости; Z-score ИМТ/возраст –0,4 SD (норма).

При лабораторном исследовании выявлены гипокальциемия и гиперфосфатемия (табл. 2).

Ребенку проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) по педиатрическим программам исследования (поясничный отдел позвоночника)

Таблица 2
Биохимические показатели крови пациента
Table 2
Blood biochemical parameters in our patient

Биохимические показатели крови	Референсные значения	Показатели пациента
Кальций общий, ммоль/л	2,2–2,7	2,1 (↓)
Фосфор неорганический, ммоль/л	0,87–1,45	1,86 (↑)
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	98–279	234 (N)
Паратиреоидный гормон (ПТГ), пг/мл	15–57	22 (N)
25(ОН)D, нг/мл	30–60	60 (N)

(L1-L4) и все тело без включения костей черепа (total body less head, TBLH), а также оценка позвоночника в боковой проекции при помощи программы Vertebral fracture assessment. Для оценки минерализации костной ткани проанализированы показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ, BMD – Bone Mineral Density, г/см²), а также интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует МПКТ обследуемого ребенка в сравнении со средневозрастной нормой для детей того же пола и возраста. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2019 г.) значения МПКТ при Z-критерии $\leq -2,0$ SD расценивались как «низкая МПКТ» для данного пола и возраста ребенка. По данным ДРА выявлено выраженное снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (BMD L1-L4 0,306 г/см², Z-score –4,7 SD) и во всем теле (BMD TBLH = 0,400 г/см², Z-score –2,8 SD). При оценке позвоночника в боковой проекции на уровне Th10-L4 выявлены двояковогнутые деформации тел Th10-Th12 и L2-L4 позвонков 1–3-й степени, клиновидная деформация тела L1 позвонка 2-й степени.

На основании жалоб на спонтанные боли в спине, дебютировавшие на фоне ГКС-терапии, наличия двух низкоэнергетических переломов бедра в анамнезе, множественных деформаций (переломов) позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника в сочетании с низкой МПКТ выставлен клинический диагноз: лекарственный остеопороз с патологическим переломом. Множественные компрессионные деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. Девочке рекомендована диета с повышенным содержанием белка, кальция и витамина D (включая повышенное потребление молочных продуктов); назначен длительный прием комбинированных лекарственных препаратов карбоната кальция и холекальциферола, активные метаболиты витамина D (альфакальцидол в дозе 0,5 мкг/сут).

Наблюдение в динамике

При повторной консультации через 1 год наблюдалась положительная динамика: болевой синдром в позвоночнике купировался, по данным ДРА отмечался прирост МПКТ как во всем теле (BMD TBLH 0,453 г/см² (+13%), Z-score –2,2 SD), так и в поясничном отделе позвоночника (BMD L1-L4 0,341 г/см² (+11%), Z-score –4,3 SD), а также уменьшение степени деформации позвонков. При оценке биохимических показателей крови обращала на себя внимание сохраняющаяся гиперфосфатемия (max до 2,25 ммоль/л) на фоне нормальных значений общего кальция, ПТГ, общей щелочной фосфатазы и 25(ОН)D. Девочка дополнительно наблюдалась врачом-эндокринологом

на республиканском уровне, проводилась дифференциальная диагностика имеющейся патологии с псевдогипопаратиреозом, целиакией.

При ежегодном динамическом наблюдении отмечалось увеличение абсолютных значений МПКТ и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника (рис. 2А, В), однако показатели МПКТ оставались сниженными ($Z\text{-score} < -2,0\text{ SD}$). Параллельно наблюдался прирост абсолютных значений МПКТ всего тела, который сопровождался снижением Z-критерия в этой области (рис. 2С, D), что свидетельствовало о недостаточном накоплении костной массы относительно возрастной нормы.

В возрасте 15 лет 8 месяцев выполнена контрольная МРТ грудного и пояснично-грудного отделов позвоночника. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалась положительная динамика: увеличение высоты тел позвонков и отсутствие признаков отека костного мозга. Однако сохранялось умеренное диффузное снижение высоты тел позвонков Th4-Th11 с минимальной клиновидной деформацией (рис. 1В). Учитывая стойкие структурные изменения позвонков по данным МРТ в сочетании с низкими показателями МПКТ, врачебным консилиумом после получения информированного согласия законного представителя пациента было принято решение

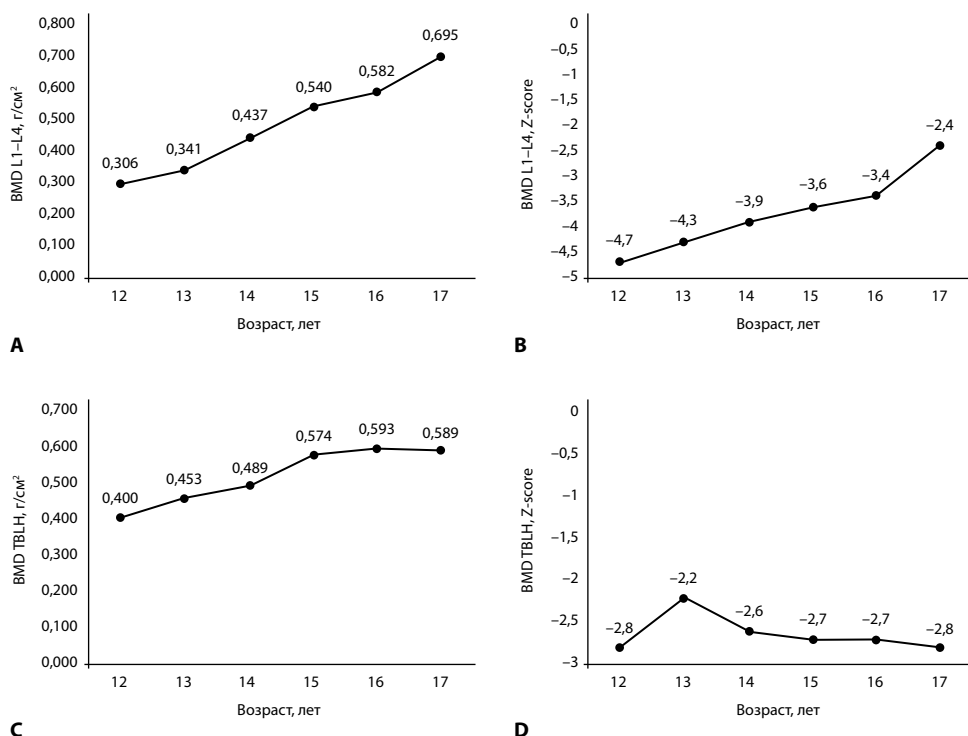


Рис. 2. Динамика МПКТ пациента на протяжении 5 лет наблюдения (А – BMD L1-L4 (абсолютное значение, г/см²), В – BMD L1-L4 (Z-score), С – BMD TBLH (абсолютное значение, г/см²), D – BMD TBLH (Z-score))

Fig. 2. Changes in the patient's BMD over 5 years of follow-up (А – BMD L1-L4 (absolute value, g/cm²), В – BMD L1-L4 (Z-score), С – BMD TBLH (absolute value, g/cm²), D – BMD TBLH (Z-score))

о назначении лечения бисфосфонатами. Памидроновая кислота вводилась внутривенно в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 3 последовательных дней, курсами с интервалом 4 месяца. При оценке денситометрических показателей после 4 курсов введения памидроновой кислоты в поясничном отделе позвоночника отмечен устойчивый прирост абсолютных значений МПКТ (увеличение от 0,582 г/см² до 0,695 г/см², +19,4%) и Z-score (увеличение от -3,4 SD до -2,4 SD); во всем теле наблюдалась тенденция к снижению как абсолютных показателей МПКТ (снижение от 0,593 г/см² до 0,589 г/см², -0,7%), так и Z-score (снижение от -2,7 SD до -2,8 SD). Положительная динамика в поясничном отделе может свидетельствовать об эффективности бисфосфонатов в отношении прироста плотности трабекулярной костной ткани, в то время как отсутствие улучшения показателей для всего тела, включая тенденцию к снижению Z-score МПКТ, может отражать системную диссоциацию в ремоделировании костной ткани, требующую дальнейшего изучения.

Важно отметить, что на протяжении всего периода лечения и наблюдения правильный диагноз пациента по-прежнему оставался неverified и на его костную ткань продолжали негативно воздействовать все факторы риска, присущие ЛНБ и ведущие к прогрессированию патогномоничного для данного заболевания остеопороза. Следует также обратить внимание и на наличие в общем анализе крови пациента персистирующей лейкопении (min – $3,2 \times 10^9$ /л), а в биохимическом анализе крови – интермиттирующей гиперферритинемии (max – до 448 мкг/л). Сочетание этих отклонений с рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза, низкорослостью и остеопорозом указывало на возможную генетическую природу патологии.

Окончательная верификация диагноза стала возможной лишь в возрасте 17 лет – благодаря проведению молекулярно-генетического исследования. По результатам анализа данных высокопроизводительного секвенирования (полный экзом) обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена SLC7A7 (chr14:23249189T>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003982.4:c.571A>G;p.Lys191Glu), который классифицирован как вероятно патогенный. В 5-м экзоне этого же гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности (chr14:23248080G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003982.4:c.692C>T;p.Ala231Val) и классифицированный как вариант неопределенного значения, имеющий возможное отношение к фенотипу. Выявление данных мутаций в гене SLC7A7 в сочетании с клиническим фенотипом позволило впервые за весь период наблюдения установить диагноз ЛНБ.

В рамках патогенетической терапии пациенту назначили строгую низкобелковую диету и пероральный прием L-цитруллина. Однако при тщательном анализе пищевого анамнеза выяснилось, что девочка с 3-летнего возраста неосознанно избегала употребления белковых продуктов животного происхождения (мясо, рыба, молочные продукты).

После верификации диагноза ЛНБ для исключения ассоциированных с заболеванием легочных осложнений была выполнена компьютерная томография грудной клетки. Результаты исследования не выявили патологических изменений легких, характерных для ЛНБ. Ультразвуковое исследование брюшной полости, помимо подтверждения ранее верифицированной гепатоспленомегалии, выявило наличие диффузных изменений печени наподобие жирового гепатоза.

При дополнительном лабораторном обследовании установлено, что уровень аммиака в крови натошак оставался в пределах референсных значений – 47 мкмоль/л (норма <72 мкмоль/л), что исключало наличие текущей гипераммониемии; в биохимическом анализе крови обнаружены дислипидемия с изолированным повышением липопротеинов низкой плотности до 3,2 ммоль/л (норма <2,6 ммоль/л); в коагулограмме выявлена гипофибриногенемия (фибриноген – 1,32 г/л при норме 2,0–4,0 г/л) с удлинением тромбинового времени – 22,6 сек. (норма 10,3–16,7 сек.) и повышением уровня D-димеров – 910 нг/мл (норма <243 нг/мл).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является первым документированным случаем ЛНБ в белорусской популяции, характеризующимся развитием тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами позвонков как одного из основных проявлений заболевания. Ретроспективный анализ анамнестических данных в сочетании с выявленными мутациями гена SLC7A7 позволяет связать ранние клинические проявления у пациента с характерным фенотипом ЛНБ. У девочки с раннего возраста отмечались ключевые диагностические критерии заболевания, включающие избирательный отказ от белковой пищи, гепатоспленомегалию, стойкую гиперлактатдегидрогеназемию, повторные переломы. Два эпизода энцефалопатии, интерпретированные ранее как «неуточненные», с высокой вероятностью были обусловлены транзиторной гипераммониемией. Однако отсутствие целенаправленного исследования в остром периоде уровня аммиака и катионных аминокислот (патогномоничные маркеры ЛНБ) не позволило установить своевременный диагноз. Исследование уровня аргинина и орнитина вне обострения не выявило диагностически значимых отклонений. Отсутствие характерных изменений в аминокислотном спектре крови, по-видимому, было обусловлено длительным соблюдением низкобелковой диеты, что маскировало метаболические нарушения, типичные для ЛНБ. Дальнейшее прогрессирование заболевания с присоединением низкорослости, тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами позвонков, персистирующей лейкопении и интермиттирующей гиперферритинемии указывало на мультисистемность поражения, что потребовало применения молекулярно-генетического исследования (полноэкзомного секвенирования).

Выявление у пациента двух гетерозиготных вариантов в гене SLC7A7 (с.571A>G и с.692C>T) в сочетании с клиническим фенотипом, несмотря на отсутствие патогномоничных биохимических маркеров, подтвердило диагноз ЛНБ. Патогенность варианта с.571A>G (p.Lys191Glu) доказана в предыдущих исследованиях по данным научной литературы [24], в то время как клиническая значимость варианта с.692C>T (p.Ala231Val) требует дальнейшего изучения. Предположительно, комбинация этих мутаций модулирует тяжесть фенотипа.

Связь ЛНБ с низкоэнергетическими переломами и выраженным снижением МПКТ описана в единичных наблюдениях [10, 11, 25–27], что подчеркивает уникальность данного случая и необходимость включения ЛНБ в спектр дифференциальной диагностики при выявлении у пациента необъяснимых переломов, задержки роста и рецидивирующей энцефалопатии неясного генеза.

Описанный клинический случай расширяет фенотипический спектр ЛНБ и подчеркивает системные сложности диагностики редких метаболических заболеваний.

Задержка верификации диагноза инициирует своеобразную «диагностическую Одиссею»: многократные госпитализации, консультации различных врачей-специалистов и обширные (зачастую избыточные, инвазивные для пациента, сопряженные с высокой лучевой нагрузкой) лабораторно-инструментальные исследования.

Критического осмысления требует ошибочная тактика ведения пациента в части диетических рекомендаций, обусловленная поздней верификацией диагноза ЛНБ. Стандартные при остеопорозе рекомендации по увеличению потребления молочных продуктов при недиагностированной ЛНБ приводят к протеиновой перегрузке, усугубляя течение основного заболевания. Кроме того, неоправданное назначение ГКС, безусловно, способствует прогрессированию остеопороза – одного из ключевых проявлений данной патологии.

Становится очевидным, что внедрение алгоритмов генетического скрининга в подобных клинических ситуациях позволяет существенно сократить время до верификации точного диагноза, прервав изнурительную для пациента «диагностическую Одиссею», избежать ятрогенных осложнений, своевременно начать персонализированную терапию, улучшающую долгосрочный прогноз, а также снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счет исключения повторных госпитализаций, нецелевых исследований и консультаций.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛНБ – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся вариабельным фенотипом и требующее включения его в спектр дифференциальной диагностики при сочетании у пациента низкорослости, остеопороза и неврологических нарушений. Представленный в статье клинический случай подчеркивает необходимость повышения настороженности врачей-специалистов в отношении метаболических причин остеопороза и междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов, а также иллюстрирует острую потребность в раннем применении современных молекулярно-генетических методов диагностики в педиатрической практике, особенно в случаях обоснованного подозрения на наличие у пациента орфанной патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):3. doi: 10.1186/s13023-016-0550-8
2. LYSINURIC PROTEIN INTOLERANCE. OMIM. Available at: <https://omim.org/entry/222700> (accessed 23 March 2025).
3. Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. *J Hum Genet.* 2019;64(9):849–858. doi: 10.1038/s10038-019-0620-6
4. Ziegler S.G., Kim J., Ehmsen J.T., et al. Inborn errors of amino acid metabolism – from underlying pathophysiology to therapeutic advances. *Dis Model Mech.* 2023;16(11):dmm050233. doi: 10.1242/dmm.050233
5. Perheentupa J, Visakorpi J.K. Protein intolerance with deficient transport of basic aminoacids. Another inborn error of metabolism. *Lancet.* 1965;2(7417):813–816. doi: 10.1016/s0140-6736(65)92446-3
6. Ogier de Baulny H, Schiff M., Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):12–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.02.010
7. Contreras J.L., Ladino M.A., Aránguiz K., et al. Immune Dysregulation Mimicking Systemic Lupus Erythematosus in a Patient With Lysinuric Protein Intolerance: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2021;9:673957. doi: 10.3389/fped.2021.673957
8. Nunes V., Niinikoski H. Lysinuric Protein Intolerance. 2006 Dec 21 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>
9. Evelina M., Grazia M., Francesca O., et al. Growth Hormone Deficiency and Lysinuric Protein Intolerance: Case Report and Review of the Literature [published correction appears in *JIMD Rep.* 2015;19:1. doi: 10.1007/8904_2015_433.]. *JIMD Rep.* 2015;19:35–41. doi: 10.1007/8904_2014_362

10. Posey J.E., Burrage L.C., Miller M.J., et al. Lysinuric Protein Intolerance Presenting with Multiple Fractures. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:176–183. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.03.004
11. Kalay I., Aykut H., Caliskan Z., et al. Lysinuric protein intolerance caused by a homozygous *SLC7A7* deletion and presented with hyperferritinemia and osteoporosis in two siblings. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;37:101022. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101022
12. Valimahamed-Mitha S., Berteloot L., Ducoin H., et al. Lung involvement in children with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):257–263. doi: 10.1007/s10545-014-9777-5
13. Nicolas C., Bednarek N., Vuiblet V., et al. Renal Involvement in a French Paediatric Cohort of Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *JIMD Rep.* 2016;29:11–17. doi: 10.1007/8904_2015_509
14. Estève E., Krug P., Hummel A., et al. Renal involvement in lysinuric protein intolerance: contribution of pathology to assessment of heterogeneity of renal lesions. *Hum Pathol.* 2017;62:160–169. doi: 10.1016/j.humpath.2016.12.021
15. Shinawi M., Dietzen D.J., White F.V., et al. Early-onset hepatic fibrosis in lysinuric protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):695–698. doi: 10.1097/MPG.0b013e318227b02d
16. Gioia C., Paroli M., Izzo R., et al. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5921. doi: 10.3390/ijms25115921
17. Martinelli D., Schiff M., Semeraro M., et al. CUGC for lysinuric protein intolerance (LPI). *Eur J Hum Genet.* 2020;28(8):1129–1134. doi: 10.1038/s41431-020-0617-9
18. Alqarajeh F., Omorodion J., Bosfield K., et al. Lysinuric protein intolerance: Pearls to detect this otherwise easily missed diagnosis. *Transl Sci Rare Dis.* 2020;5(1–2):81–86. doi: 10.3233/TRD-190035
19. Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192–1230. doi: 10.1002/jimd.12100
20. Bélanger-Quintana A., Arrieta Blanco F., Barrio-Carreras D., et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients.* 2022;14(13):2755. doi: 10.3390/nu14132755
21. Van Vliet D., Derks T.G., van Rijn M., et al. Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:7. doi: 10.1186/1750-1172-9-7
22. Tanner L.M., Nääntö-Salonen K., Rashed M.S., et al. Carnitine deficiency and L-carnitine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2008;57(4):549–554. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.019
23. Tanner L.M., Nääntö-Salonen K., Niinikoski H., et al. Long-term oral lysine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2007;56(2):185–189. doi: 10.1016/j.metabol.2006.09.011
24. Sperandio M.P., Andria G., Sebastio G. Lysinuric protein intolerance: update and extended mutation analysis of the *SLC7A7* gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):14–21. doi: 10.1002/humu.20589
25. Cimbalištie L., Lehnert W., Huoponen K., et al. First reported case of lysinuric protein intolerance (LPI) in Lithuania, confirmed biochemically and by DNA analysis. *J Appl Genet.* 2007;48(3):277–280. doi: 10.1007/BF03195224
26. Al-Qattan S., Malcolmson C., Mercimek-Andrews S. Lysinuric protein intolerance mimicking N-acetylglutamate synthase deficiency in a nine-year-old boy. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27:100741. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100741
27. Wang Y., Li H., Huang Z., et al. A novel variant in a Chinese boy with lysinuric protein intolerance: A case report and literature review. *Heliyon.* 2024;10(5):e27044. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27044



Иванова О.Н. ✉, Иванова И.С.

Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Множественная экзостозная хондродисплазия, обусловленная мутацией в генах EHT1 и EHT2, у ребенка 8 лет: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Иванова О.Н.; концепция статьи – Иванова И.С.

Информированное согласие: авторы имеют подписанное информированное согласие законных представителей пациента на анонимное опубликование его изображений и данных в медицинском издании.

Финансирование: не заявлено.

Для цитирования: Иванова О.Н., Иванова И.С. Множественная экзостозная хондродисплазия, обусловленная мутацией в генах EHT1 и EHT2, у ребенка 8 лет: клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(3):488–494. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.024>

Подана: 26.03.2025

Принята: 11.08.2025

Контакты: olgadoctor@list.ru

Резюме

Введение. Частота заболевания в различных европеоидных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения, или 1 на 7000 ортопедических пациентов, в азиатских популяциях – до 116,3 на 100 тыс. населения. В Республике Саха (Якутия) многолетние данные наблюдений свидетельствуют о достаточно высокой частоте распространенности данной патологии в регионе.

Клинический случай. Девочка С. (по национальности узбечка), 8 лет, в октябре 2024 г. Обратилась в консультативную поликлинику Педиатрического центра ГАУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева с жалобами на тупые и простреливающие боли в левой плечевой кости и ограничение движений в левом локтевом суставе. Дебют заболевания в 2 года. Ребенок перенес операцию по резекции костно-хрящевого экзостоза.

Заключение. Впервые описан экзостоз в узбекской популяции. В доступной литературе данных по генотипу экзостоза у лиц данной национальности нет. Данный клинический случай демонстрирует определенные сложности в диагностике патологии.

Ключевые слова: экзостоз, пациент, хондродисплазия, ортопед, кость, наросты, патология

Ivanova O. ✉, Ivanova I.

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Multiple Exostous Chondrodysplasia Caused by a Mutation in the EXT1 and EXT2 Genes in an 8-Year-Old Child: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, editing, collection of material, processing, text writing – Ivanova O.; article concept – Ivanova I.

Informed consent: the authors have a signed informed consent from the patient's legal representatives for anonymous publication of her images and data in a medical journal.

Funding: nothing to declare.

For citation: Ivanova O., Ivanova I. Multiple Exostous Chondrodysplasia Caused by a Mutation in the EXT1 and EXT2 Genes in an 8-Year-Old Child: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(3):488–494. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PE.2025.13.3.024>

Submitted: 26.03.2025

Accepted: 11.08.2025

Contacts: olgadoctor@list.ru

Abstract

Introduction. The incidence of the disease in various Caucasian populations ranges from 1.3 to 2 per 100 thousand of the population, or 1 per 7000 orthopedic patients; in Asian populations it reaches up to 116.3 per 100 thousand of the population. In the Republic of Sakha (Yakutia) long-term observations data reports a fairly high prevalence of this pathology in the region.

A Case Report. The girl S. (Uzbek by nationality), 8 years old, in October 2024 was admitted to the outpatient clinic of the Pediatric Center of the State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) RB No. 1-NMC named after M.E. Nikolaev with complaints of dull and shooting pain in the left humerus and limited movement in the left elbow joint. The onset of the disease was at the age of 2. The child underwent surgery to resect osteochondral exostosis.

Conclusion. Exostosis has been described for the first time in the Uzbek population. There are no data on the genotype of exostosis in people of this nationality in the available literature. This clinical case demonstrates certain challenges in diagnosing the pathology.

Keywords: exostosis, patient, chondrodysplasia, orthopedist, bone, growths, pathology

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭхд), или множественные остеохондромы (МО) (OMIM 133700, OMIM 133701), – это генетически гетерогенное заболевание, проявляющееся генерализованными формами поражения скелета с многочисленными прогрессирующими деформациями костей и суставов [1–5]. Частота заболевания в различных европеоидных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения, или 1 на 7000 ортопедических пациентов. При множественном наследственном экзостозе на костях растут костные бугорки, или шпоры, называемые экзостозами, не являющиеся раковыми образованиями.

Множественный наследственный экзостоз не диагностируется до 3–4 лет. Именно тогда начинают появляться первые костные наросты, которые могут стать еще более заметными по мере того, как ребенок становится старше и продолжает расти. В Республике Саха (Якутия) многолетние данные наблюдений свидетельствуют о достаточно высокой частоте распространенности данной патологии в регионе: 8,9 случая на 100 тыс. населения, у якутов – 47,6–116,3 на 100 тыс. населения. Выявлено 2 мажорные мутации: 2 мажорные мутации в гене EXT2: с.310delA (p.Ile104fs*8) и с.751C>T (p.Gln251*) [3–5]. В 2023 г. защищена диссертация «Молекулярно-генетический анализ множественной экзостозной хондродисплазии в Якутии» Яковлевой А.Е. под руководством д. м. н., доцента Н.Р. Максимовой [6–8].

Но в настоящее время клинические рекомендации по диагностике и лечению экзостозов у детей не разработаны, поэтому изучение особенностей течения экзостозов и методов лечения данной патологии представляют интерес для педиатров и ортопедов-травматологов.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продемонстрировать клиническое течение множественного экзостоза у ребенка 8 лет.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования: амбулаторная карта муниципальной поликлиники города Алдана, карта амбулаторного пациента Республиканской больницы № 1 Национального центра медицины.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка С. (по национальности узбечка), 8 лет, в октябре 2024 г. обратилась в консультативную поликлинику Педиатрического центра ГАО РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева с жалобами на тупые и простреливающие боли в левой плечевой кости и ограничение движений в левом локтевом суставе.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на всем протяжении без особенностей. Роды 1-е, оперативные в головном предлежании, на сроке 39 недель. После родов ребенок закричал сразу и был приложен к груди на первые сутки. Вес девочки при рождении был 3400 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения по настоящее время психомоторное развитие пациентки соответствовало возрасту. Девочка находилась на грудном вскармливании до 9 мес. Все прививки пациентка получила согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ, травм не было. Хронических заболеваний у девочки на момент обследования не выявлено. Аллергологический анамнез неотягощен. Девочка имеет 2 здоровых братьев. Родители по национальности узбеки.

Анамнез заболевания: жалобы на боли в костях начали беспокоить ребенка с двухлетнего возраста. Диагноз «экзостоз» поставлен в декабре 2018 г. в 2 года во время осмотра у травматолога-ортопеда (1 экзостоз на левом локтевом суставе). В течение последующих 3 лет девочка наблюдалась по месту жительства. В 2021 г. в 5 лет количество экзостозов возросло до 3. В 2023 г. девочка начала жаловаться на нестерпимые боли в левом локтевом суставе и левой плечевой кости.

При осмотре состояние удовлетворительное. Жалобы на боли в костях при физической нагрузке, ограничены движения левой плечевой кости и левого локтевого сустава. Резкая болезненность при пальпации левой локтевой кости и левого локтевого сустава. Хромота при ходьбе, пониженного питания. Голова правильной формы. Кожные покровы бледные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии легких ясный легочный звук. При аускультации сердца выслушиваются ясные, ритмичные тоны. Пульс 20 ударов в минуту. Границы относительной и абсолютной тупости при перкуссии сердца соответствуют возрастной группе. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул ежедневный, 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В литературе описано то, что основным проявлением болезни являются боли в области пораженных костей и суставов, ограничение движения в суставах при околосуставной локализации экзостоза. При множественных экзостозах их количество начинает увеличиваться в период активного роста ребенка. Дебют заболевания в 3–5 лет, с последующим увеличением количества экзостозов до 18 лет.

Рентгенограмма от 3.02.2023: взаимоотношение костей не нарушено. Структура костной ткани сохранена. Проксимальная часть правой плечевой кости деформирована, утолщена, укорочена, по наружной поверхности костные наросты, в структуре участки просветления, местами со склерозированными краями (кистовидные просветления). По наружной поверхности верхняя треть диафиза левой плечевой кости – костно-хрящевой нарост на широком основании размерами около 0,6×1,3 см, на этом уровне кортикальный слой неравномерно утолщен. Дистальная часть правой локтевой кости неправильной формы, укорочена, утолщена, недоразвита, контуры неровные, местами края склерозированы, с небольшими наростами. Визуализируется ядро окостенения. По наружным поверхностям дистальной части лучевой кости – костные наросты с ровными, четкими контурами размерами 0,6×1,0 см. Левая локтевая кость укорочена, деформирована, с костными наростами, локтевой конец утолщен. Суставная поверхность в локтевом суставе уплощена, расширена, неравномерно склерозирована. Левая лучевая кость умеренно S-образно искривлена, контуры ровные, четкие, проксимальный конец несколько смещен наружи. Заключение: множественный костно-хрящевой экзостоз полиоссальной формы.

Клинический диагноз: Q78.6 Множественные костные экзостозы обеих плечевых, локтевых, бедренных, большеберцовых костей, ребер, лопаток.

Ребенку рекомендовано специализированное хирургическое лечение в федеральном центре. Проведена операция – корригирующая удлиняющая остеотомия локтевой кости слева, резекция костно-хрящевого экзостоза. Рекомендован после консолидации перелома локтевой кости 2-й этап оперативного лечения. В 2024 г. сделан 2-й этап операции: открытое вправление головки лучевой кости, укорочение в нижней трети левой лучевой кости, остеосинтез спицами. Проведена краевая резекция, удаление экзостозного образования на медиальной поверхности дистального отдела левого бедра.

С августа 2024 г. девочку начали беспокоить боли в левом локтевом суставе и тупые и простреливающие боли в левой локтевой кости. В октябре 2024 г. ребенок был направлен на обследование в консультативную поликлинику ГАУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева.



Рис. 1. Экзостоз верхней трети левой плечевой кости и 2 экзостоза левой лучевой кости
Fig. 1. Exostosis of the upper third of the left humerus and 2 exostoses of the left radius

При обследовании выявлено: низкий уровень содержания витамина Д – 16,5 нг/мл (норма содержания от 30,00 до 100,00 нг/мл), общего кальция крови – 2,58 ммоль/л (норма содержания от 2,2 до 2,7 ммоль/л). На рентгенограмме от 2.10.2024: взаимоотношения костей не нарушены. Левая плечевая кость укорочена, деформирована, с неровными контурами, с единичными костными наростами в дистальном метадиафизе (размером 11,1×3,3 мм), в средней трети диафиза (размером 4,4×3 мм); проксимальный эпиметафиз расширен, с небольшими экзостозами (размерами 3,0×5,7 и 8,9×6,7 мм). Проксимальный конец левой лучевой кости несколько смещен кнаружи, в дистальном метадиафизе отмечается небольшой костный нарост треугольной формы (размером 3,6×3,9 мм) левой лучевой кости. Отмечаются ядра оссификации дистального конца плечевой кости, медиального надмыщелка. Дистальный эпиметафиз левой плечевой кости расширен. R-суставная щель левого локтевого и лучезапястного суставов неравномерной ширины. Суставные поверхности в локтевом суставе уплощены, расширены, неравномерно склерозированы. Структура костной ткани поротична, с кистовидными просветлениями. Заключение: состояние после удаления экзостоза левого локтевого сустава и предплечья от февраля 2024 г. Остеопороз. 2.10.2024 пациентка была осмотрена ортопедом-травматологом. Локальный статус описания: в области левого локтевого сустава и предплечья имеются послеоперационные рубцы. Движения в локтевом суставе ограничены. Имеется укорочение правой нижней конечности на 1,0 см. Наблюдаются множественные экзостозы.

Ребенок был осмотрен врачом-генетиком. Фенотипически: телосложение диспластическое. Кожные покровы физиологической формы. Голова округлая. Имеются множественные экзостозы разных размеров на верхних конечностях, туловище, спине, нижних конечностях. Контрактура левой верхней конечности. Антропометрические данные: рост 130 см, вес 22,5 кг. Поставлен диагноз Q78.6 Множественная экзостозная хондродисплазия. Рекомендовано молекулярно-генетическое



Рис. 2. Небольшой костный нарост треугольной формы левой лучевой кости (рентгенограмма от 02.10.2024)

Fig. 2. Small triangular bone growth on the left radius (X-ray taken 10/02/2024)

исследование ДНК. Проведено молекулярно-генетическое исследование: поиск 10 частых мутаций в генах EXT1, EXT2. Мутация обнаружена в хромосомных локусах 8q24.1 (EXT1), 11p11-p13 (EXT2). Также проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК пробандов (братьев) и матери в МГЦ.

Клинический диагноз: Q78.6 Множественные экзостозы верхних и нижних конечностей, грудной клетки. Состояние после удаления экзостоза левого локтевого сустава и предплечья от февраля 2024 г. Укорочение правой нижней конечности на 1,0 см.

Ребенка продолжают беспокоить боли в левой плечевой кости и левом плечевом суставе. Возможно повторное удаление экзостоза левой плечевой кости, так как после первой операции экзостоз на левой плечевой кости появился вновь и беспокоит ребенка. Пациентка в данное время находится на повторном лечении в федеральном центре. Рекомендуется ограничить физическую нагрузку, оберегать ребенка от травм, наблюдать по месту жительства у педиатра, ортопеда-травматолога, ежемесячно определять уровень кальция крови.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная патология актуальна для нашего региона, в связи с этим считаем необходимым осветить клинический пример ребенка, наблюдаемого в консультативной поликлинике Педиатрического центра ГБУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева. Ведение таких пациентов требует внимания и педиатров, и ортопедов-травматологов ввиду как функциональных ограничений движения суставов, так и изменений костно-суставной системы в период роста ребенка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Markova T.V., Kenis B.M., Melchenko E.V., Nagornova T.S., Orlova A.A., Wasserman N.I., Zacharova E.Yu., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics of genetic skeletal disorders. *Medical Genetics*. 2020;19(8):50–51. (in Russian)
2. Pozdeev A., Belousova E., Sosnenko O. Forearm deformities in children with hereditary multiple exostosis (review of literature). *Genij Ortopedii*. 2020;26(2):248–253. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-248-253. (in Russian)
3. Yakovleva A.E., Petukhova D.A., Golikova P.I., Gurinova E.E., Danilova A.L., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. The case of multiple osteochondromas in Yakut family (Eastern Siberia, Russia) caused by rare mutation in the EXT2 gene. *Medical genetics*. 2019;18(12):25–33. doi: 10.25557/2073-7998.2019.12.25-3. (in Russian)
4. Yakovleva A.E., Danilova A.L., Fedorov A.I., Petukhova D.A., Nikolaeva I.A., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. Gene-phenotypic analysis in patients with multiple hereditary exostoses in the Yakutian population. *Medical Genetics*. 2022;21(10):69–74. doi: 10.25557/2073-7998.2022.10.69-74. (in Russian)
5. Yakovleva A., Danilova A., Petukhova D., Sukhomyasova A., Maksimova N. Molecular genetic study of multiple hereditary exostoses in the EXT2 gene. *Advances in Health Sciences Research*. 2022;42:251–255. (in Russian)
6. Yakovleva A.E., Danilova A.L., Savvina M.T., Petukhova D.A., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. Identification of rare mutation in EXT2 gene among patients with multiple hereditary exostoses. Abstracts from the 53 European Society of Human Genetics (ESHG). *European Journal of Human Genetics*. 2020:831–832.
7. Yakovleva A.E., Danilova A.L., Petukhova D.A., Golikova P.I., Moskvitin G.D., Sukhomyasova A.L., Maksimova N.R. A new variant of p.Ile137fs in the EXT2 gene identified in Yakut families with hereditary multiple exostosis. Abstracts from the 54 European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: e-Posters. *European Journal of Human Genetics*. 2022;30:88–608.
8. Yakovleva A., Danilova A., Petukhova D., Golikova P., Fedorov A., Nikolaeva I., Sukhomyasova A., Maksimova N. The spectrum of mutations in the EXT1 gene among patients with Multiple Hereditary Exostoses in the Republic of Sakha (Yakutia). Bionformatics of genome regulation and structure/systems biology (BGRS/SB-2022) *The Thirteenth International Multiconference Abstracts*. 2022:459–460. (in Russian)

ЛЕОНИД ВАЛЕНТИНОВИЧ ШАЛЬКЕВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, врач – детский невролог высшей категории, заведующий кафедрой детской неврологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета

– **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**

– Я рос в семье, где папа был врачом-неврологом. В раннем детстве на вопрос «На кого ты похож?» я отвечал: «На папу». Для меня это было логично: папа – мужчина, мама – женщина, а так как я мальчик, должен быть похож на папу. Когда стал чуть постарше, вопросы поменялись, меня стали спрашивать, кем я хочу быть. Логика у меня осталась прежняя: если как папа, то и в профессии тоже, поэтому я стал отвечать: «Хочу быть неврологом» (тогда это звучало – «невропатологом»). Шли годы, я, следуя этой парадигме, готовился к поступлению в медицинский институт. Посещения папиной работы не изменили моего решения – мне нравилась атмосфера медицинских лабораторий, белые халаты специалистов, жужжание курсоров электроэнцефалографа... Но к моменту поступления я задумался о реализации себя в неврологии и неизбежно сравнивал себя с папой, который к тому времени был уже известным врачом – доктором медицинских наук, профессором, главным неврологом Минздрава. Менять направление я не хотел, поэтому решил реализовать себя в смежной области – детской неврологии.

– **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**

– В жизни, в том числе в выборе стать врачом, моими первыми учителями были родители. Они заложили основы моих жизненных ценностей и поддержали меня в выборе профессии. В профессиональной деятельности ключевую роль сыграл Георгий Георгиевич Шанько. Первый профессор детской неврологии в нашей стране, он взял меня на кафедру и определил направление моей научной и практической деятельности.



После его смерти меня профессионально поддерживал профессор Василий Борисович Смычек. С ним мы заканчивали мою докторскую диссертацию, начатую с Георгием Георгиевичем. Значительный вклад в мое становление как специалиста также внесли другие коллеги, возможно – не такие известные, но с не менее высокими профессиональными навыками. Сейчас уже я передаю свои знания моим ученикам.

- **Какие пункты клятвы Гиппократы наиболее значимы лично для Вас?**
- Гиппократ имеет достаточно отдаленное отношение к своей клятве. Все нормы и правила в профессии прописываются для конкретного исторического периода. И варианты этой клятвы тоже разные. Наверное, ближе всего принципы непричинения вреда, милосердия и заботы о пользе больного.
- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- На мой взгляд, одним из главных качеств врача должно быть стремление к постоянному развитию. Важно уметь учиться не только на собственных успехах, но и на ошибках – как своих, так и чужих. И применять свои знания, с одной стороны, уверенно, а с другой – после долгих и сложных колебаний в правильности решения. Но если уже решил – действовать без промедления. Кроме того, врач должен обязательно иметь чувство эмпатии – умение сопереживать и понимать пациента. И третье – умение поддерживать баланс энергии между работой и жизнью вне ее, иначе не избежать синдрома выгорания.
- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Диагностика и лечение эпилепсии и судорожных состояний у детей; изучение нормы и патологии нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста; неврологические нарушения, их профилактика и медицинская реабилитация недоношенных детей; разработка методов реабилитации детей с ДЦП.

- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Больше всего ценю отсутствие рутины, хотя иногда и устаешь от избытка активности и в ряде случаев суеты. Каждый день приносит новые задачи и вызовы, что делает процесс работы интересным и динамичным. Профессия требует постоянного обучения и развития, приобретения новых знаний и навыков, мотивирует быть в курсе современных достижений науки и применять их на практике. Также для меня важна возможность делиться своими знаниями и опытом с коллегами и учениками. Это не только помогает им расти профессионально, но и способствует моему собственному развитию, ведь обучение других – всегда дополнительный стимул к самосовершенствованию.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Со временем начинаешь ценить вещи, которым раньше не придавал большого значения. Сейчас это общение с семьей.

[illegible]

ПРИ ОСЛАБЛЕННОМ ИММУНИТЕТЕ И ЧАСТЫХ ИНФЕКЦИЯХ



ГРОПРИНОСИН®

для поддержки иммунитета

в качестве дополнительной терапии у лиц с ослабленным иммунитетом
при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО



На правах рекламы. Курс лечения 5-14 дней. Противопоказан в период беременности. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные или побочные реакции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.