

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
32
Vol.

№ 1, 2025



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.

ВОССОЗДАН В 1993 г.

ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК

«ПЕДИАТРИЯ: ОБЪЕДИНЯЯ ОПЫТ И ИННОВАЦИИ»

ТОМ 32, № 1, 2025

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.

REOPENED IN 1993.

FREQUENCY: BI-MONTHLY

THEMATIC ISSUE

“PEDIATRICS: MERGING EXPERIENCE AND INNOVATION”

VOL. 32, № 1, 2025

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия ПИ № ФС77-75243 от 25.03.2019 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Адрес редакции:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.02.2025
Дата выхода в свет:	27.02.2025

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматоневрология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Общественное

здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заместитель главного редактора

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)

Заведующая редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Ответственный редактор выпуска

Мельникова Ирина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 феде-

рального государственного государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ярославль, Россия)

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по медицинской статистике (биостатистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

Веревкин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора; директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Профилактическая медицина

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Малаянская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии и аллергологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия];

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, член Грузинской национальной академии наук, директор автономной некоммерческой организации «Институт иммунофизиологии» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология];

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейropsychофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образова-

ния «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина];

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Диль Фридрихс — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Перуджа, Италия);

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Калифорния, США);

Каноника Джорджио Вальтер — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной

генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Червенек Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Щетле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 федерального государствен-

ного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия; Кардиология];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Патологическая физиология];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Семёнов Фёдор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия); ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Медико-биологические науки

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией интегрального здоровья человека, профессор кафедры спортивной медицины и психологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

ской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кардиохирургическим отделением I (отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия]

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия];

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина];

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология; Физиология человека и животных]

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Certificate of mass media registration, series ПИ No. ФC77-75243 dated March 25, 2019 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (ROSKOMNADZOR)
The cost of one issue:	Free price
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17.02.2025
Date of publication:	27.02.2025

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermato-venerology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery; Public Health, Organization and

Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Editorial Manager

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Guest editor

Irina M. Melnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Academic Publication Ethician

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Medical Statistician (Biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Alexandr A. Verevkin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Assoc. Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director; Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of

the Institute of Dentistry, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Beslan N. Gurmikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. Head of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology, Radiation Therapy; Surgery];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Pediatrics];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Pediatrics];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science with the Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases and Allergology, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical

Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology]

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Institute of Immunophysiology (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology]

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexandr P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia) [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Centre of Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Pathological Physiology: Human and Animal Physiology]

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Akhmedzhanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio Walter Canonica — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Respiratory Medicine, Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Zhasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Prof. of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Academic Research and Innovation, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (CA, USA)

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life Style and Epidemi-

ology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Ear, Nose and Throat Diseases and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Kirill O. Barbukhatti — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy];

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pediatrics; Cardiology];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1 (Restorative Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Yuriy A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) ([Oncology and Radiation Therapy; Surgery];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science, Federal Research and Clinical Centre of Reanimatology and Resuscitation (Moscow, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, Specialist of the University Clinical Hospital No. 2 (with the Functions of an Admission Unit) of the Clinic of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery; Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Preventive Medicine

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, Allergology, and Cosmetology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Scientific and Research Work, Head of the Department of Public Health and Health Care No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhskiy Research Medical University; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof. of the Department of Sports Medicine and Psy-

chology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhsky Research Medical University; Head of Postgraduate Study and Support of Dissertation Council Department; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof., Department of Sports Medicine and Psychology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine] Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology]

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine]

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Растеряев А.Н., Баирова С.В., Шурыгина К.Б., Ревнова М.О., Федорова Л.А., Леваднева М.И.** Показатели клинического анализа крови у здоровых новорожденных в первые дни жизни (сравнительный анализ с нормами XX века): ретроспективное когортное исследование ····· 17
- Ахмеджанова Н.И.** Значимость цитокинового профиля при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование ····· 29
- Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Баранников С.В.** Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста: одномоментное когортное исследование ····· 39
- Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Харченко В.Е.** Факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей: проспективное когортное исследование ····· 52

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Триль В.Е., Брисин Ю.В., Лебедев В.В., Авраменко А.В.** Болезнь Кикучи — Фуджимото с поражением мезентериальных лимфатических узлов: клинический случай ····· 63
- Чулков В.С., Медведева Л.В., Минина Е.Е., Фастаковская Е.В.** Гиперсенситивный пневмонит у ребенка (данные шестилетнего наблюдения): клинический случай ····· 74

ИСТОРИЯ И СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

- Хоботкова Т.С., Миняйлова Н.Н., Будникова О.В., Ведерникова А.В.** История развития альтернативных методов профилактической терапии сахарного диабета 1-го типа ····· 87

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Larisa V. Sakhno, Inna V. Koltuntceva, Anatoly N. Rasteryaev, Svetlana V. Bairova, Kseniya B. Shurygina, Maria O. Revnova, Larisa A. Fedorova, Marina I. Levadneva.** Complete blood count in healthy newborns in the first days of life (a comparative analysis against the 20th-century norms): A retrospective cohort study 17
- Nargiza I. Axmedjanova.** Significance of cytokine profile in renal complications in children during the COVID-19 pandemic: An observational cohort retrospective clinical study 29
- Irina A. Bavykina, Andrey A. Berdnikov, Aleksandr A. Zvyagin, Anastasiya V. Kubyshkina, Sergey V. Barannikov.** Potential of intestinal fatty acid-binding protein in assessing enteral tolerance in neonates of different gestational ages: A cross-sectional cohort study 39
- Elena I. Kleshchenko, Margarita P. Yakovenko, Dilbar A. Kayumova, Valeria E. Kharchenko.** Risk factors for impaired motor development in late preterm infants: A prospective cohort study 52

CLINICAL CASES

- Alla V. Burlutskaya, Natalia V. Saveleva, Victoriya E. Tril, Yury V. Brisin, Vladimir V. Lebedev, Anastasia V. Avramenko.** Kikuchi—Fujimoto disease with involvement of the mesenteric lymph nodes: A case report 63
- Vasiliy S. Chulkov, Larisa V. Medvedeva, Elena E. Minina, Elena V. Fastakovskaya.** Hypersensitivity pneumonitis in a child (observational data for six years): A clinical case 74

HISTORY AND SOCIOLOGY OF MEDICINE

- Tatyana S. Khobotkova, Natalya N. Minyailova, Olesya V. Budnikova, Alena V. Vedernikova.** History of alternative preventive therapies for type 1 diabetes mellitus 87

Уважаемые читатели!

В тематическом номере журнала подготовлены статьи, в которых представлены передовые научные исследования по специальности «педиатрия», актуальные для практического здравоохранения.

Охрана здоровья детей — наиболее важная среди приоритетных задач любого государства. Степень реализации мер в данном направлении считается показателем социального здоровья общества в целом. Основой системы оказания медицинской помощи детскому населению является первичная медико-санитарная помощь, которая включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению и медицинской реабилитации.

Состояние здоровья детского населения характеризует физическое развитие, которое является клиническим маркером здоровья детей и включает форму и размеры тела, а также ряд морфофункциональных признаков. Отклонения показателей физического развития от нормативных значений могут быть следствием метаболических, эндокринных или генетических нарушений, требующих своевременной диагностики, и являются поводом к углубленному обследованию пациента.

Л. В. Сахно и соавт. провели исследование по показателям анализа крови у здоровых новорожденных в первые дни жизни. Проведен сравнительный анализ с нормами XX века. В ходе исследования выявлено, что средние показатели уровня эритроцитов и гемоглобина имеют более низкие значения по сравнению с исследованиями А. Ф. Тура (1930 г.) и Н. П. Шабалова (1970 г.). Среднее количество тромбоцитов достоверно ниже, чем в исследованиях 1930 и 1970 годов, но совпадает с результатами исследования Е. Н. Курзиной и соавт. 2012 г. Среднее количество лейкоцитов выше по сравнению с нормами XX века. Обращает внимание снижение относительного количества лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов с увеличением сегментоядерных нейтрофилов в первые 3 дня жизни в данном исследовании по сравнению с показателями 1930, 1970 и 2012 гг. Полученные данные диктуют необходимость пересмотра и создания более узких норм для различных групп детей с учетом их индивидуальных особенностей и данных анамнеза в рамках развития инклюзивного подхода в медицине.

Значимость цитокинового профиля мочи при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19 изучена ученого из Узбекистана Н. И. Ахмеджановой. Исследование показало, что при клинически тяжелом проявлении COVID-19 характерно более выраженное иммунное нарушение, с высокой вероятностью формирования у та-

ких больных острой почечной патологией, возникающей из-за повышения проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока. Нарушения приводят к увеличению провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферону- γ (ИНФ- γ) и противовоспалительного цитокина (IL-4), что приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу. С целью контроля течения латентных поражений тубулярных функций (скрининг-исследование) автор рекомендует исследовать у больных, перенесших COVID-19, уровень цитокинов (IL-6, ИНФ- γ , ФНО- α , IL-4) в моче, на основании которых можно определить степень пролиферативных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек и сформировать группы риска больных по хронизации процесса.

В статье И. А. Бавыкина и соавт. показана роль кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста. Дальнейшее изучение I-FABP может быть полезным в разработке инструментов для принятия решений в сложных клинических ситуациях, таких как старт и наращивание объемов энтерального питания у крайне незрелых новорожденных или после энтеральной паузы, в дифференциальной диагностике начальных стадий хирургической патологии желудочно-кишечного тракта у новорожденных.

Е. И. Клещенко и соавт. рассматривают факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей. Проведено проспективное когортное исследование 215 недоношенных новорожденных, рожденных на сроке 34–36 недель беременности, требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения. В исследование были включены 136 детей с высокими и низкими значениями матриксных металлопротеиназ II типа в 40 недель постменструального возраста. В ходе исследования выявлено, что определение уровня металлопротеиназ II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста позволит обосновать стратегию раннего вмешательства в случае высоких значений металлопротеиназ II типа, которая будет включать динамическое наблюдение у врача-невролога и комплекс интенсивных реабилитационных мероприятий (раннее начало активной и пассивной кинезиотерапии, физиотерапевтические мероприятия, а при необходимости и медикаментозную коррекцию).

В разделе «Клинические случаи» А. В. Бурлуцкая и соавт. приводят редкий случай мезентериальной лимфа-

денопатии у ребенка: болезнь Кикучи — Фуджимото. Данный клинический случай показал сложность диагностического поиска очень редкой формы лимфаденопатии. Это связано прежде всего со специфичной гистологической картиной биоптата лимфатических узлов. У пациентки среди клинических проявлений заболевания была верифицирована лимфаденопатия мезентериальных лимфатических узлов при отсутствии системной воспалительной реакции организма (похудание, гепатоспленомегалия, интоксикация, параклиническая активность процесса). И это поставило под сомнение диагноз лимфомы Ходжкина, который мог привести к ненужной и агрессивной терапии.

В.С. Чулковым и соавт. рассматривается клинический случай шестилетнего динамического наблюдения ребенка 9 лет с гиперсенситивным пневмонитом. Гиперсенситивный пневмонит является редким интерстициальным заболеванием легких, которое требует дифференциальной диагностики с большим спектром нозологий. Особое внимание в статье уделяется формированию ведущих диагностических критериев заболевания: анамнестических, клинических, параклинических и инструментальных, что, несомненно, лежит в основе своевременной верификации клинического диагноза. Особенностью данного клинического случая является наличие обратимого развития симптомов, формирование стойкой ремиссии и благоприятного прогноза благодаря своевременной диагностике, фармакотерапии и устранению причинного фактора.

В разделе истории и социологии медицины Т.С. Хоботкова и соавт. представили историю развития альтернативных методов терапии сахарного диабета 1-го типа. В статье ставится акцент на возможной защите β -клеток поджелудочной железы от иммунноопосредованного разрушения. Среди иммунотерапевтических средств выделены антипролиферативные агенты, системные иммуномодуляторы, ингибиторы Т-клеток, моноклональные антитела, аутоантигены, различные виды стволовых клеток, дендритные клетки, терапия микробиотой. В обзоре представлены экспериментальные методы профилактической терапии сахарного диабета 1-го типа и результаты проведенных исследований в данном направлении, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор проведенных и проводимых в настоящее время клинических исследований.

В заключение хочется сказать, что статьи, представленные в этом монотематическом выпуске, обозначены самыми актуальными вопросами современной педиатрии, передовыми научными исследованиями, актуальными для практического здравоохранения. Ученые ведущих педиатрических школ России и Узбекистана представили научно-исследовательские работы по разным тематикам. Многие вопросы в статьях интересны для дальнейшего изучения и будут полезны в клинической педиатрии.

*Ответственный редактор выпуска
профессор И. М. Мельникова*

Dear readers!

The thematic issue of the journal *Kuban Scientific Medical Bulletin* contains articles that present advanced scientific research in the specialty “Pediatrics” that are relevant for practical health care.

Protection of children’s health is the most important among the priority tasks of any state. The degree of implementation of measures in this area is considered an indicator of the social health of society as a whole. The basis of providing medical care to the child population is primary health care, which

includes measures for prevention, diagnosis, treatment, and medical rehabilitation.

Scientists from leading pediatric schools in Russia and Uzbekistan present research papers on various topics. Many issues in the articles are interesting for further study and are useful in clinical pediatrics.

*Guest Editor
Prof. Irina M. Melnikova*

Показатели клинического анализа крови у здоровых новорожденных в первые дни жизни (сравнительный анализ с нормами XX века): ретроспективное когортное исследование

Л.В. Сахно[✉], И.В. Колтунцева, А.Н. Растеряев, С.В. Баирова, К.Б. Шурыгина, М.О. Ревнова, Л.А. Федорова, М.И. Леваднева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Клинический анализ крови на сегодняшний день является одним из наиболее доступных и распространенных лабораторных исследований. Показатели анализа крови у современных здоровых новорожденных отличны от используемых норм 70-х годов XX века, что, возможно, требует критического анализа, уточнения, дальнейших исследований и пересмотра понятия нормы. **Цель исследования** — выявить изменения гематологических показателей здоровых новорожденных, рожденных в 2022 г., по сравнению с показателями 30-х и 67–70-х гг. XX в. **Методы.** Ретроспективное когортное исследование по историям развития было проведено на базе физиологического отделения новорожденных Перинатального центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проанализировано одиннадцать гематологических показателей у 378 здоровых доношенных детей 2022 года рождения в первые три дня жизни с последующим сопоставлением и сравнением полученных результатов с данными отечественных публикаций XX века, а также с научными российскими и зарубежными статьями последних 15 лет. Исследование крови всех детей проводилось однократно с использованием автоматического гематологического анализатора Micros ES 60 (HORIBA ABX S. A. S., Франция). Математическая и статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США). **Результаты.** При сравнении показателей эритроцитов и гемоглобина новорожденных второго и третьего дня жизни в 1970 и 2022 гг. выявлены статистически достоверные отличия и более низкие значения в настоящее время. Среднее количество тромбоцитов также достоверно ниже, чем в исследованиях 1930 и 1970 гг., но почти совпадает с исследованиями других авторов в 2012–2019 гг. Среднее количество лейкоцитов несколько выше по сравнению с нормами XX века. Динамика изменения среднего количества лейкоцитов совпадает во всех представленных в статье исследованиях и выявляет заметное снижение к третьему дню жизни по сравнению с первым и вторым днем, но, по данным XX в., на третий день жизни отмечались более низкие показатели. Обращает внимание снижение относительного количества лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов с увеличением сегментоядерных нейтрофилов в данном исследовании по сравнению с показателями 1930, 1970 и 2012 гг. **Заключение.** Современные средние значения и референсные интервалы гематологических показателей у здоровых новорожденных детей отличаются от показателей, представленных в научных исследованиях и медицинских статьях XX века. Данный факт требует повторных исследований и разработки новых нормативов в связи с повышением чувствительности анализа, появлением новых методик и увеличением точности оборудования, а возможно, и с изменением критериев доношенности и показателей физического развития новорожденных в XXI веке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: норма гематологических показателей, клинический анализ крови, новорожденный ребенок, референсный интервал

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Растеряев А.Н., Баирова С.В., Шурыгина К.Б., Ревнова М.О., Федорова Л.А., Леваднева М.И. Показатели клинического анализа крови у здоровых новорожденных в первые дни жизни (сравнительный анализ с нормами XX века): ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(1):17–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-17-28>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования. **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у соответствующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия), протокол № 35/07 от 17.01.2024 г.

БЛАГОДАРНОСТИ: авторы выражают признательность инженерам отдела автоматизированных систем управления и группы мониторинга клинико-экспертного отделения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения выс-

шего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации — Ильинскому Антону Михайловичу и Сусловой Оксане Анатольевне за помощь в подготовке материалов для исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ: Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, А.Н. Растеряев, С.В. Баирова, К.Б. Шурыгина, М.О. Ревна, Л.А. Федорова, М.И. Леваднева — разработка концепции и дизайна исследования; Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, А.Н. Растеряев, М.О. Ревна, Л.А. Федорова — сбор данных; Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, А.Н. Растеряев, С.В. Баирова, К.Б. Шурыгина, М.О. Ревна, Л.А. Федорова, М.И. Леваднева — анализ и интерпретация результатов; И.В. Колтунцева, А.Н. Растеряев, К.Б. Шурыгина — обзор литературы, проведение статистического анализа; Л.В. Сахно, И.В. Колтунцева, — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.Н. Растеряев, С.В. Баирова, К.Б. Шурыгина, М.О. Ревна, Л.А. Федорова, М.И. Леваднева — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Лариса Викторовна Сахно, кандидат медицинских наук доцент кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия. E-mail: lvs_doc@mail.ru.

Получена: 28.02.2024 / Получена после доработки: 15.11.2024 / Принята к публикации: 14.01.2025

Complete blood count in healthy newborns in the first days of life (a comparative analysis against the 20th-century norms): A retrospective cohort study

Larisa V. Sakhno✉, Inna V. Koltuntceva, Anatoly N. Rasteryaev, Svetlana V. Bairova, Kseniya B. Shurygina, Maria O. Revnova, Larisa A. Fedorova, Marina I. Levadneva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Litovskaya str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia

ABSTRACT

Background. Complete blood count is one of the most accessible and common laboratory tests available today. In present-day healthy newborns, complete blood count levels differ from the normative values used in the 1970s, which may require critical analysis, clarification, further research, and revision of the concept of norm. **Objectives.** To identify changes in the hematologic parameters of healthy newborns born in 2022 as compared to those reported in the 1930s and 1967–1970s. **Methods.** A retrospective cohort study of neonatal records was conducted at the Neonatal Physiology Unit of the Perinatal Center of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Ministry of Health of the Russian Federation). Eleven hematologic parameters were analyzed in 378 healthy full-term newborns (born in 2022) in their first three days of life with subsequent comparison of the obtained results with the data of 20th-century domestic publications, as well as with Russian and foreign scientific articles published in the last 15 years. The blood of all children was tested once using a Micros ES 60 automated hematology analyzer (HORIBA ABX S.A.S., France). Mathematical and statistical data processing was performed using Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, U.S.). **Results.** A comparison of red blood cell and hemoglobin levels reported in newborns in their second and third days of life in 1970 and 2022 revealed statistically significant differences, with lower levels observed at present. Mean platelet counts are also significantly lower than those reported in the 1930 and 1970 studies but are almost the same as those reported by other authors in 2012–2019. The mean white blood cell count is slightly higher as compared to the 20th-century normative values. The dynamics of changes in the mean white blood cell count are similar in all studies presented in the article, revealing a marked decrease by the third day of life as compared to the first and second days; however, 20th century data reveals even lower levels on the third day of life. Noteworthy is the decrease in the relative numbers of lymphocytes and band neutrophils with an increase in segmented neutrophils in this study as compared to the 1930, 1970, and 2012 studies. **Conclusion.** The current mean values and reference intervals of hematologic parameters in healthy newborn babies differ from those presented in scientific studies and medical articles of the 20th century. This fact requires repeat analysis and establishment of new norms due to the increased sensitivity of analysis, the emergence of new procedures, and higher accuracy of equipment, as well as, potentially, due to changes in the maturity criteria and physical development indicators for newborns in the 21st century.

KEYWORDS: normal hematologic parameters, complete blood count, newborn baby, reference interval

FOR CITATION: Sakhno L.V., Koltuntceva I.V., Rasteryaev A.N., Bairova S.V., Shurygina K.B., Revnova M.O., Fedorova L.A., Levadneva M.I. Complete blood count in healthy newborns in the first days of life (a comparative analysis against the 20th-century norms): A retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):17–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-17-28>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Local Committee for Ethics (Minutes No. 35/07 as of January 17, 2024) of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia).

ACKNOWLEDGMENTS: The authors express their gratitude to Anton Il'inskii and Oksana Suslova, engineers at the Department for Automated Control Systems and the Monitoring Group of the Medical Expert Department of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, for their assistance in preparing materials for the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, A.N. Rasteryaev, S.V. Bairova, K.B. Shurygina, M.O. Revnova, L.A. Fedorova, M.I. Levadnina — concept formulation and study design; L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, A.N. Rasteryaev, M.O. Revnova, L.A. Fedorova — data collection; L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, A.N. Rasteryaev, S.V. Bairova, K.B. Shurygina, M.O. Revnova, L.A. Fedorova, M.I. Levadnina — analysis and interpretation of the obtained results; I.V. Koltuntseva, A.N. Rasteryaev, K.B. Shurygina — literature review and statistical analysis; L.V. Sakhno, I.V. Koltuntseva, — drafting of the manuscript and preparation of its final version; A.N. Rasteryaev, S.V. Bairova, K.B. Shurygina, M.O. Revnova, L.A. Fedorova, M.I. Levadnina — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Larisa V. Sakhno, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Litovskaya str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lvs_doc@mail.ru.

Received: 28.02.2024 / **Revised:** 15.11.2024 / **Accepted:** 14.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Клинический анализ крови (КАК) входит в перечень обязательных исследований и необходим врачам в условиях повседневной практики при обследовании здоровых и больных детей.

Гематологические показатели у новорожденных детей первых дней жизни — важные индикаторы их здоровья и развития. Они отражают состояние различных органов и систем организма, а также могут указывать на наличие патологических процессов. Важно учитывать, что за последние десятилетия произошли значимые изменения в экологическом статусе, особенностях развития и созревания детей, а также значительный технологический прогресс в лабораторной диагностике. Анализ гемограммы используется уже более ста лет, а последние поколения анализаторов позволяют проводить порядка 100 анализов в час, оценивая более 40 показателей, используя 12–50 мкл биоматериала [1]. В новых реалиях использование устаревших нормативных значений для интерпретации не имеет должного обоснования.

В 1930 году по результатам собственных наблюдений А. Ф. Туром были получены и опубликованы нормативы морфологического состава крови здоровых детей, которые сразу же нашли широкое применение в педиатрической практике. Более чем за 35 лет изменились особенности самих детей и окружающей их среды, что повлекло за собой изменения и показателей гемограммы. В связи с этим в 1966–1967 годах А. Ф. Туром и Н. П. Шабаловым было проведено ретроспективное исследование на большом количестве здоровых детей как из Ленинграда, так и из других районов СССР. Итогом стала выпущенная в 1970 году монография для практических и научных работников различных специальностей, в которой произведен не только пересмотр некоторых норм крови с 1930 года, но и сравнение их значений с данными других исследователей¹.

После 1970 года отечественные ученые продолжают обращаться к теме педиатрических норм основных показателей крови, однако пересмотра показателей за последние 50 лет так и не проводилось.

В современных клинических руководствах и учебных пособиях авторы ссылаются на нормативные показатели, которые разработаны более 40–50 лет назад. Так, в отечественных Клинических рекомендациях «Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода» (2024)² использованы референсные значения показателей красной крови, основанные на результатах исследования 1977 года [2].

Современные исследования нормы крови у детей многочисленны в связи с этической сложностью в поиске добровольцев — здоровых детей различных возрастов и полов в достаточном количестве. Зарубежные авторы указывают на то, что нормативные значения показателей КАК для новорожденных отсутствуют, так как практически невозможно получить одобрительное заключение этического комитета в отношении взятия пробы крови с исключительно исследовательской целью [3]. Взятие образцов крови у новорожденных и детей раннего возраста технически сложно вследствие меньшего размера анатомических структур и повышенной чувствительности к боли и медицинским процедурам. К другим преаналитическим факторам, которые должны строго учитываться при определении референсных интервалов (РИ), относятся: прием пищи, лекарственных препаратов, физическая активность, положение тела, время суток, объем и вид образца, наличие в пробирках антикоагулянтов, длительность и температура транспортировки, способ хранения и подготовки образца к анализу и другие [1].

При разработке РИ важно учитывать множество моментов: пол, возраст, этническую принадлежность, географию, климат, сезонные изменения, режим питания. В педиатрической практике особое место занимают возраст

¹ Тур А. Ф., Шабалов Н. П. *Кровь здоровых детей разных возрастов*. АМН СССР. М.: Медицина, 1970. 191 с.

² Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН); Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+). *Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода и другие врожденные анемии новорожденных. Клинические рекомендации*. 2024. 50 с. Available: <https://opcyar.ru/docs/standarts/Неонатология%20Клинические%20рекомендации/Врожденная%20анемия%20вследствие%20кровопотери%20у%20плода.pdf>

ребенка, степень зрелости органов и его доношенность [4]. Критерии доношенности в XXI веке также изменились — 37–42 недели, в то время как в XX в. доношенным считался ребенок с 38 полных недель гестации. Кроме того, большое количество исследований посвящено и изменению основных показателей (массы и длины тела) физического развития детей, созданы новые международные стандарты, применение которых в практической педиатрии обосновано в работах отечественных авторов [4–6]. Также изменение показателей может быть связано еще и с общемировой тенденцией смещения возраста первородящих женщин в развитых странах в XXI в. по сравнению с XX в. (с 23–25 лет на 30–33 года).

При сопоставлении известных референсных диапазонов следует учитывать и возможные генетические особенности популяции. Не исключено, что в связи с многонациональностью и широким географическим ареалом России различия подобного рода могут проявляться и на региональных уровнях [4, 7].

Таким образом, несмотря на рост точности и скорости проведения исследований, в связи с вышеперечисленными факторами в литературе, в том числе учебной, в научных работах, а следовательно, и в практической работе педиатров часто используются либо устаревшие данные и референсные интервалы, либо заимствованные данные из крупных зарубежных исследований.

К сожалению, большинство РИ лабораторных анализов были установлены более четырех десятилетий тому назад при помощи аналитических технологий, которые во многом уже устарели и не могут считаться актуальными с точки зрения современных методов [1].

В работе 2012 года авторы указывают на то, что нормативные данные лейкоцитарной формулы, приведенные в современных руководствах по неонатологии, зачастую расходятся в несколько раз³.

В связи с расхождением границ физиологических колебаний параметров клинического анализа крови новорожденных особую важность имеют исследования, позволяющие установить возможные причины этой вариативности для тех или иных групп детей. В 2012 году в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» изучены и статистически обработаны значения гемограммы 298 «условно здоровых» новорожденных (с неблагоприятным акушерским анамнезом, кефалогематомой, с показаниями к консервативной терапии гипербилирубинемии, с клиническими симптомами, требующими дифференцировки переходных состояний и развивающегося патологического процесса). Доказана взаимосвязь изменений показателей

«белой» крови в начале периода адаптации и антенатальных/интранатальных факторов риска. Указанная зависимость подчеркивает необходимость применения в клинической практике выявленных норм гемограммы, так как интерпретация результатов обследования таких новорожденных по имеющимся нормативам будет неточной⁴.

Интересна работа Н. А. Елисеевой с соавт. от 2019 г. [8], в которой исследованы 574 новорожденных. Авторы считают, что необходимо устанавливать РИ для каждого типа анализатора и показателей гемограммы у детей на основе госпитальной базы данных.

В зарубежных источниках нормативы значений крови у детей рассматриваются достаточно часто и в самых разнообразных аспектах: с учетом региона проживания, пола ребенка и типа анализатора для проведения исследования. На основе больших выборок доношенных здоровых детей осуществлялась полная оценка клинического анализа крови для выявления контрольных интервалов значений [9], в том числе и для определения особенностей гемограммы новорожденных некоторых стран или регионов конкретной страны [10, 11]. Другие наблюдения были нацелены на установление норм отдельных основных показателей крови у детей: гемоглобина, эритроцитов или тромбоцитов [3, 9]. Проводилось проспективное исследование с разработкой РИ гемограммы для здоровых новорожденных при анализе крови с помощью автоматизированного гематологического анализатора Sysmex XN-1000 [12]. Много работ посвящено установлению РИ у детей разного возраста, в том числе показателей гемограммы детей от 3 дней и старше [13].

Все перечисленные проблемы могут неблагоприятно сказаться на лечебно-диагностическом процессе, использование некорректных педиатрических РИ затруднит диагностический поиск и может привести к повторным заборам крови и увеличению сроков госпитализации.

Цель исследования — выявить возможные изменения гематологических показателей здоровых новорожденных, рожденных в 2022 г., по сравнению с показателями 30-х и 67–70-х гг. XX века.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен на сравнительном сопоставлении данных ретроспективного когортного исследования гематологических нормативных показателей условно здоровых новорожденных 2022 г.р. (в возрасте 1–3 дней) с данными исследований XX в.: 1930 и 1967–1970 гг. академика А. Ф. Тура и Н. П. Шабалова, а также данными отечественных авторов XXI в.⁵ [11].

³ Курзина Е. А., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2012;1:56–60.

⁴ Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН); Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+). *Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода и другие врожденные анемии новорожденных. Клинические рекомендации*. 2024. 50с. Available: <https://opcyar.ru/docs/standarts/Неонатология%20Клинические%20рекомендации/Врожденная%20анемия%20вследствие%20кровопотери%20у%20плода.pdf>

⁵ Тур А. Ф. *Практическая гематология детского возраста*. М.; Л.: Гос. мед. изд-во, 1931. 240 с.

Тур А. Ф., Шабалов Н. П. *Кровь здоровых детей разных возрастов*. АМН СССР. М.: Медицина, 1970. 191 с.

Курзина Е. А., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2012;1:56–60.

Условия проведения исследования

Лабораторные исследования проводились в отделении физиологии новорожденных Перинатального центра (ПЦ) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России). Анализ полученных результатов проводился на базе кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены здоровые доношенные (37–42 недели гестации) новорожденные, с оценкой 7–10 баллов по шкале Апгар при рождении. У исследуемых детей не было выявлено никаких патологий в момент пребывания в Перинатальном центре, дети были выписаны домой на 3–5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии, в роддоме им не проводилась антибактериальная терапия. Клинический анализ крови был произведен однократно ввиду факторов риска со стороны матери (неблагоприятный акушерский анамнез и т. п.) или со стороны ребенка (клинические симптомы, требующие дифференциального диагноза переходного и патологического состояния), и не требовалось повторного взятия анализа по клинической необходимости.

Критерии исключения

Недоношенные дети, доношенные новорожденные с оценкой по Апгар менее 7 на 1-й минуте и менее 9 на 5-й минуте, выписка на 6-е и более сутки жизни, любой основной или сопутствующий диагноз при выписке новорожденного, кроме «здоров».

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Все доношенные новорожденные, выписанные из ПЦ на 3–5-й день жизни с диагнозом «здоров», которым был произведен клинический анализ крови в один из первых дней жизни.

Подбор участников группы

Подбор участников ($n = 378$) в исследуемую группу проводился ретроспективно на основании клинико-анамнестических данных новорожденных и результатов лабораторного исследования КАК в 1-й ($n = 30$), или 2-й ($n = 301$), или 3-й ($n = 47$) день жизни, с учетом критериев включения и исключения.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исследование показателей клинического анализа крови всех доношенных новорожденных детей, проводилось однократно.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

У новорожденных исследуемой группы осуществляли однократный забор крови для проведения исследования клинического анализа крови с использованием автоматического гематологического анализатора Micros ES 60 (HORIBA ABX S.A.S., Франция), 11 показателей гемограммы: общее количество эритроцитов (RBC, $10^{12}/л$), гемоглобин (HGB, г/л), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH, пг), количество тромбоцитов (PLT, $10^9/л$), общее количество лейкоцитов (WBC, $10^9/л$), относительное количество лимфоцитов (LY, %), моноцитов (MON, %), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (GR, %), эозинофилов (EOS, %) и базофилов (BAS, %).

Сравнительный анализ проведен с нормами XX века, взятыми в литературных источниках.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на гематологические показатели КАК, прежде всего являются заболевания новорожденных. Данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборки за счет внесения их в состав критериев невключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Был проведен подсчет средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), определены пределы колебаний (min-max) значений для показателей красной и белой крови новорожденных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) с использованием дополнительного пакета анализа данных. Для описания данных использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для проверки характера распределения в исследуемых выборках применялся критерий Пирсона (χ^2 -тест) без поправки Йейтса. Для сравнения независимых групп по количественным признакам использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Различия определяли значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Исходной популяцией для исследования явились дети, рожденные в физиологическом отделении новорожденных ПЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России в 2022 году. Было отобрано 568 историй развития новорожденных, выписанных с диагнозом «здоров», у которых был хотя бы один клинический анализ крови. Было исключено 45 историй, данные анализа крови в которых содержали ошибки заполнения или утраты. 523 истории были проверены по критериям включения в исследование. Были исключены дети ($n = 145$), у которых: срок гестации составил < 37 недель; один или оба показателя по Апгар были менее 7 на 1-й минуте или менее 9 на 5-й минуте; был взят биохимический анализ и отмечалось повышение билирубина;

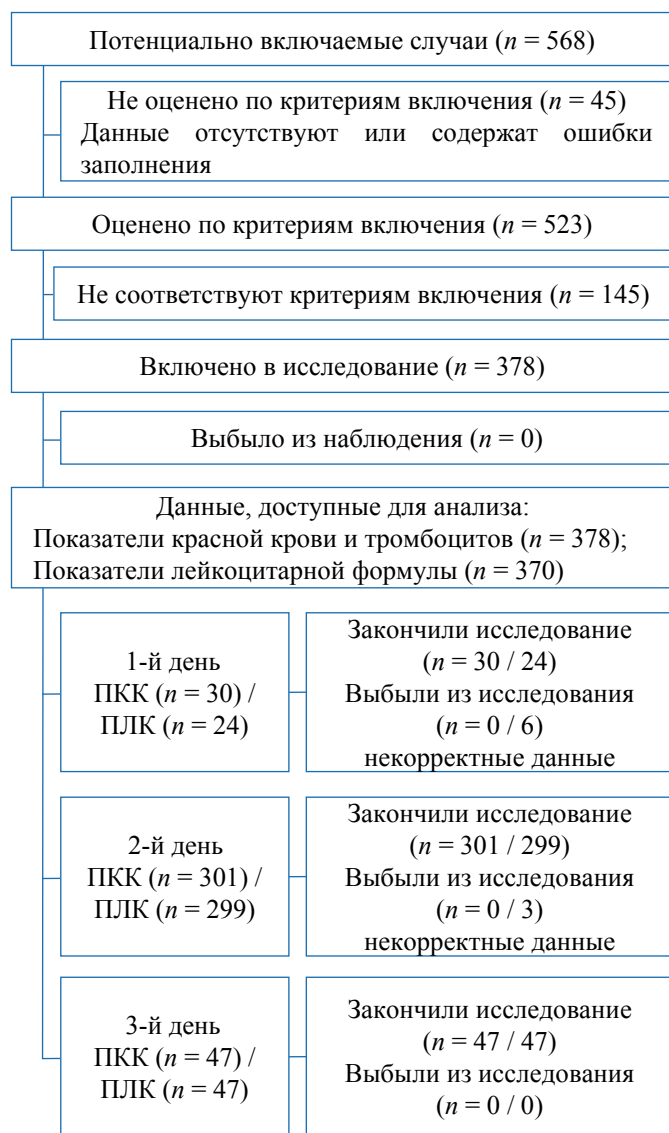


Рисунок. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ПКК — показатели красной крови и тромбоцитов; ПЛК — показатели лейкоцитарной формулы.

Figure. Block diagram of the study design

Note. The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations). Abbreviations: ПКК — red blood cell and platelet levels; ПЛК — white blood cell differential parameters.

клинический анализ крови был взят более 1 раза; выписка на 6-й день и позже. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Характеристика выборки (групп) исследования

В ходе исследования были изучены и проанализированы данные 378 детей, из них: мальчиков — 211, девочек — 167, из них рождены естественным путем — 164 ребен-

ка, путем кесарева сечения — 214. Средняя масса тела при рождении составляла 3700 г, средняя длина тела — 53 см. Средний возраст родильниц составил 33 года. В таблице 1 представлены данные анамнеза и показатели массы и длины тела новорожденных в группах в зависимости от возраста взятия клинического анализа крови. Достоверных отличий показателей физического развития (масса и длина тела) в группах не отмечено. Кроме того, средний возраст матерей во всех трех группах также существенно не различается (табл. 1).

Авторы не ставили целью исследования сравнение показателей общего анализа крови в зависимости от возраста ребенка, т. к. данное утверждение является общеизвестным фактом. Контрольными группами в нашем исследовании послужили нормативные данные клинического анализа крови новорожденных в работах А. Ф. Тура (1930)⁶ и Н. П. Шабалова (1970)⁷, а также отечественные данные 2012 г.⁸

Основные результаты исследования

Вычислены средние значения показателей клинического анализа крови здоровых новорожденных детей 2022 года рождения и произведено сравнение их с отечественными нормативами показателей новорожденных XX века (1970 г.).

При исследовании и оценке динамики изменений среднего количества эритроцитов новорожденных в 2022 году отмечается незначительное снижение показателей в течение первых трех дней жизни ((5,79–5,38–5,17)×10¹²/л), при этом общее число эритроцитов ниже, чем в исследованиях 1930⁶ и 1970⁷ годов (табл. 2). Значимых различий в нашем исследовании по сравнению с исследованием 2012 г.⁸ не выявлено (табл. 2).

При сравнении среднего количества эритроцитов новорожденных детей наблюдается снижение показателей в 2022 году по сравнению с 1930⁶ и 1970 гг.⁷ (табл. 2).

В исследовании А. Ф. Тура в 1930 г. гемоглобин определялся колориметрическим методом нанометром «Мигос», по которому 100% гемоглобина соответствует 17 г % оксигемоглобина. В 1967–1970 гг. в гемометрах ГС-2 100% соответствовало 16,7% гемоглобина⁷, сделан пересчет в г/л. Ввиду различных методов статистической обработки данных в 1930 и 2022 гг., отсутствия данных размера выборки и SD в монографии А. Ф. Тура 1930 г. (есть только средние, минимальные и максимальные значения показателей) достоверность различий наших данных и показателей 1930 г. рассчитать не представлялось возможным. В связи с этим приводим средние данные 1930 г. в таблицах в качестве исторической справки. Кроме того, в монографии А. Ф. Тура и Н. П. Шабалова в 1970 г. констатируется, что показатели «красной» и «белой» крови изменились по сравнению с ранее опубликованными нормами (1930), поэтому логично предположить, что если будет доказано отличие данных 1970 и 2022 г., то и данные 1930 г. будут отличаться от 2022 г.

⁶ Тур А. Ф. Практическая гематология детского возраста. М.; Л.: Гос. мед. изд-во, 1931. 240 с.

⁷ Тур А. Ф., Шабалов Н. П. Кровь здоровых детей разных возрастов. АМН СССР. М.: Медицина, 1970. 191 с.

⁸ Курзина Е. А., Петренко Ю. В., Иванов Д. О. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2012;1:56–60.

Таблица 1. Характеристика групп исследования новорожденных в зависимости от возраста, в котором взят клинический анализ крови

Table 1. Characteristics of the studied groups of newborns depending on the age at which the CBC was performed

Некоторые показатели и данные анамнеза новорожденных	День жизни		
	1-й день (n = 30)	2-й день (n = 301)	3-й день (n = 47)
Пол:			
М	23	170	18
Ж	7	131	29
Длина тела*, м (M ± SD)	0,52 ± 0,02	0,52 ± 0,06	0,53 ± 0,02
Масса тела*, кг (M ± SD)	3,39 ± 0,45	3,75 ± 0,47	3,56 ± 0,49
Возраст матери*, лет (M ± SD)	32,77 ± 4,09	33,51 ± 5,02	32,02 ± 5,46
Физиологические роды	11 (36,6 %)	127 (42,3 %)	26 (55,3 %)
Плановое кесарево сечение	19 (63,3 %)	174 (57,7 %)	21 (44,7 %)

Примечания: таблица составлена авторами; * статистически достоверных различий показателя не получено ($p > 0,05$).

Notes: the table was compiled by the authors; * no statistically significant differences in the parameter were found ($p > 0.05$).

Таблица 2. Показатели красной крови и тромбоцитов здоровых новорожденных 1930, 1967–1970, 2012, 2022 гг.

Table 2. Red blood cell and platelet levels in healthy newborns in 1930, 1967–1970, 2012, and 2022.

Показатели	День жизни	А. Ф. Тур (1930)	А. Ф. Тур, Н. П. Шабалов (1967–1970)	Е. А. Курзина с соавт. (2012)	Данные авторов статьи (2022)
		М*	М ± SD	М ± SD	М ± SD
Эритроциты ($10^{12}/л$) (RBC)	1	6,62	6,09 ± 0,68*	5,40 ± 0,75 *	5,79 ± 0,77
	2	5,73	6,05 ± 0,66***	5,30 ± 0,60 *	5,38 ± 0,69
	3	5,40	5,92 ± 0,68***	5,40 ± 0,60 *	5,17 ± 0,81
Гемоглобин (HGB)	1	124,00% 210,8 г/л	212,0 ± 20,0*	178,9 ± 21,8	202,33 ± 26,94
	2	115,00% 195,5 г/л	204,0 ± 19,0***	174,5 ± 18,25	188,86 ± 22,77
	3	108,00% 183,6 г/л	208,0 ± 22,0***	176,1 ± 20,7*	180,79 ± 25,84
Среднее содержание гемоглобина (пг) (MCH)	1	31,84	38,00 ± 4,00	33,13*	34,95 ± 1,27
	2	34,12	39,00 ± 3,00	32,92*	35,25 ± 1,86
	3	34,00	39,50 ± 3,00	32,61*	35,14 ± 2,27
Тромбоциты ($10^9/л$) (PLT)	1	282,00	327,50 ± 110***	214,5 ± 75,2**	241,43 ± 79,69
	2	228,00	308,50 ± 114***	228,1 ± 79,55*	250,94 ± 66,83
	3	208,00	300,90 ± 107,5**	235,3 ± 69,9*	254,64 ± 74,05

Примечания: таблица составлена авторами; * статистически достоверных различий показателя не получено ($p > 0,05$); ** достоверность различия показателя 2022 г. с данными автора $p < 0,005$; *** достоверность различий показателя 2022 г. с данными автора $p < 0,0000001$.

Notes: the table was compiled by the authors; * no statistically significant differences in the parameter were found ($p > 0.05$); ** significance of the difference between the 2022 parameter and the author's data of $p < 0.005$; *** significance of differences between the 2022 parameter and the author's data of $p < 0.0000001$.

При оценке динамики показателей гемоглобина в 2022 году отмечалось снижение показателей с 202,33 до 180,79 г/л. При этом среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) остается стабильным. Средние показатели гемоглобина и содержания гемоглобина в эритроците у детей, рожденных в 2022 г., несколько ниже по сравнению с показателями 1930 и 1970 гг., но выше, чем в исследовании Курзиной с соавт. в 2012 г.

С первого по третий день жизни происходит снижение показателей красной крови — гемоглобина и эритроци-

тов (табл. 2), при этом среднее содержание гемоглобина в эритроцитах не претерпевает существенных изменений. Среднее число тромбоцитов остается почти одинаковым с 1-го по 3-й день.

Сопоставление полученных данных показателей количества эритроцитов и содержания гемоглобина на 2-й и 3-й дни жизни выявило статистически достоверные отличия 1970 и 2022 гг., но в первый день жизни эти показатели достоверно не отличались, что, возможно, связано с наименьшим количеством детей в этой группе

Таблица 3. Показатели лейкоцитарной формулы здоровых новорожденных 1930, 1967–1970, 2012, 2022 гг.
Table 3. White blood cell differential in healthy newborns in 1930, 1967–1970, 2012, and 2022.

Показатели	День жизни	А. Ф. Тур (1930)	А. Ф. Тур, Н. П. Шабалов (1967–1970)	Е. А. Курзина с соавт. (2012)	Данные авторов статьи (2022)
		М*	М ± SD	М ± SD	М ± SD
Лейкоциты (10 ⁹ /л) (WBC)	1	26,40	16,70 ± 5,34***	27,50 ± 8,20**	23,12 ± 6,81
	2	15,10	15,00 ± 4,90***	19,80 ± 6,00**	22,75 ± 5,80
	3	13,60	11,50 ± 3,74***	17,10 ± 6,80*	16,86 ± 5,32
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1	—	6,60 ± 5,80**	8,80 ± 6,85	3,88 ± 2,92
	2	—	5,90 ± 5,40**	3,70 ± 3,40*	3,64 ± 3,35
	3	—	3,80 ± 2,80**	4,10 ± 3,50**	2,00 ± 2,04
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	1	—	61,20 ± 11,60*	57,50 ± 8,85	64,75 ± 11,95
	2	—	58,00 ± 11,10***	57,50 ± 11,35*	63,32 ± 8,13
	3	—	52,50 ± 11,00***	51,40 ± 12,40	60,17 ± 7,03
Эозинофилы (%) (Eosinophils)	1	2,16	2,60 ± 1,90*	1,40 ± 1,70*	1,92 ± 2,41
	2	3,00	2,90 ± 2,10**	2,20 ± 1,02*	2,09 ± 2,04
	3	3,00	3,70 ± 2,00*	3,00 ± 2,50*	3,28 ± 2,29
Базофилы (%)	1	0,50	—	0,30 ± 0,60	0,33 ± 0,99
	2	0,00	—	0,30 ± 0,65	0,66 ± 1,36
	3	0,00	—	0,20 ± 0,50	0,57 ± 1,40
Лимфоциты (%)	1	22,16	23,60 ± 8,10*	24,40 ± 7,78	21,38 ± 10,99
	2	24,00	26,70 ± 8,10**	29,40 ± 10,95	22,19 ± 7,72
	3	30,50	31,10 ± 9,20*	33,00 ± 11,30	26,09 ± 6,92
Моноциты (%)	1	9,00	7,30 ± 3,20*	6,30 ± 2,55	7,67 ± 2,69
	2	10,50	8,40 ± 3,70*	6,50 ± 2,70	7,96 ± 2,85
	3	11,00	10,10 ± 4,20*	7,90 ± 3,20*	8,00 ± 2,95

Примечания: таблица составлена авторами; * статистически достоверных различий показателя 2022 г. с данными автора не получено ($p > 0,05$); ** достоверность различия показателя 2022 г с данными автора $p < 0,01$; *** достоверность различий показателя 2022 г с данными автора $p < 0,0000001$.

Notes: the table was compiled by the authors; * no statistically significant differences between the 2022 parameter and the author's data were found ($p > 0.05$); ** significance of the difference between the 2022 parameter and the author's data of $p < 0.01$; *** significance of differences between the 2022 parameter and the author's data of $p < 0.0000001$.

($n = 30$). Достоверных отличий количества эритроцитов и гемоглобина в 2022 и 2012 гг. не выявлено, что подтверждает гипотезу изменения некоторых показателей в связи с большим промежутком времени и биологическими изменениями популяции.

Динамика изменения среднего количества тромбоцитов в первые 3 дня жизни по данным 2022 г. не претерпевает значительных изменений ($241 (250–254) \times 10^9$), но имеет незначительную тенденцию к повышению числа тромбоцитов, так же, как и в исследовании Курзиной с соавт.⁹ В то же время при исследовании в 1930 и 1970 годах отмечались значительно более высокие показатели при рождении (327 и $282 \times 10^9/\text{л}$) и тенденция к значительному снижению (до 300 и $208 \times 10^9/\text{л}$) (табл. 2)

Интересно отметить, что показатели тромбоцитов в 2022 году остаются практически стабильными на протяжении первых трех дней жизни, что подтверждает стабильность механизма их продукции и разрушения в неонатальном периоде. В сравнении с данными 1930 и 1970 годов

наблюдается уменьшение уровня тромбоцитов при рождении, однако их тенденция к увеличению на протяжении первых дней жизни сохраняется. При сопоставлении количества тромбоцитов получены статистические значимые отличия 2022 и 1970 гг.

Общее количество лейкоцитов при рождении значительно ниже по данным 1970 г. ($16,7 \times 10^9/\text{л}$) в отличие от всех других исследований, где показатели приблизительно одинаковые ($(23–27) \times 10^9/\text{л}$). Динамика изменений выявляет заметное снижение к 3-му дню жизни по сравнению с 1-м и 2-м днями (табл. 3). Такая же тенденция во всех сравниваемых исследованиях, но по данным 1930 и 1967–1970 гг. на 3-й день жизни отмечались более низкие показатели ($(13,6–11,5) \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с данными 2012 и 2022 гг. ($(17,1–16,86) \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Результаты наших исследований сопоставимы с данными, полученными при исследовании в 2016 году у 476 здоровых новорожденных показателей количества лейкоцитов, которые составили при рождении ($22,5 \pm 6,2) \times 10^9/\text{л}$,

⁹ Курзина Е.А., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Показатели клинического анализа крови у новорожденных в период адаптации. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2012;1:56–60.

на вторые сутки $(13,2 \pm 3,7) \times 10^9/\text{л}$ и на третьи сутки жизни $(12,3 \pm 3,2) \times 10^9/\text{л}$ [14].

Снижение относительного количества сегментоядерных нейтрофилов (1970–2022) также отображается с одинаковой тенденцией, но в нашем исследовании в 1-й и 2-й дни жизни этот показатель выше на 3–6%, а на 3-й день выше на 7–8% по сравнению с данными 1970 и 2012 гг. (табл. 3). Количество палочкоядерных нейтрофилов в нашем исследовании у детей в первый день жизни значительно ниже, чем в 1970 и 2012 гг. (3,88, 6,60, 8,80% соответственно). Тенденция к снижению на 3-и сутки незначительная и схожа с показателями 1970 г. (3,88–2,00 и 6,60–4,10% соответственно). Значительно отличаются данные 2012 г., где отмечаются высокие цифры при рождении с падением к 2-м суткам и незначительным повышением к 3-м суткам (8,8, 3,7, 4,1% соответственно). При этом показатели на 2-е сутки схожи с данными 2022 г. (табл. 3). Получены достоверно значимые отличия относительного количества палочкоядерных нейтрофилов в 1–3-й день жизни и сегментоядерных во 2–3-й день жизни новорожденных при сравнении показателей 1970 и 2022 гг.

Показателен рост относительного количества лимфоцитов с 1-го по 3-й день жизни, обращает внимание, что разброс показателей всех исследований (1930, 1967, 2012, 2022 гг.) не очень существен (табл. 3), но относительное количество лимфоцитов достоверно разное на 2-й день жизни в 1970 и 2022 гг.

При сравнении относительного количества базофилов и моноцитов (табл. 3) достоверных различий в первые три дня жизни ребенка в исследованиях 1930, 1967–1970, 2012 и 2022 гг. не получено, а относительное количество эозинофилов различается только во 2-й день в 1970 и 2022 гг.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, за истекшие 90 лет (1930–2022) произошли некоторые изменения в показателях красной крови, тромбоцитов и лейкоцитов, что может быть связано как с изменением методов диагностики, так и с эволюционными и социально-экологическими факторами. Снижение относительного количества сегментоядерных нейтрофилов, сопровождаемое ростом числа лимфоцитов, отражает нормальные физиологические процессы адаптации новорожденного организма. Эти изменения важно учитывать при оценке состояния здоровья ребенка, чтобы избежать гипердиагностики патологических состояний. Для решения клинических задач и принятия реше-

ния отнесения пациента к здоровым или больным педиатру очень важны пороги клинического решения, которые определяются референсными интервалами показателей.

Ограничение исследования

Учитывая различия гематологических показателей здоровых новорожденных первых трех дней жизни, рожденных в 2022 г., по сравнению с детьми, рожденными в 30-х и 60-х гг. XX века, можно также предположить изменение показателей нормы крови у здоровых детей других возрастных групп. Это может быть связано с новыми методиками и оборудованием, особенностями региона проживания обследуемых.

Интерпретация результатов исследования

В настоящее время много работ посвящено непрямым методам оценки РИ. Разработанные алгоритмы расчетов [15–17] для определения нормы отражают биологические свойства популяции, на которой был определен РИ, и являются моделью непатологического распределения как альтернатива прямым методам, требующих образцы от здоровых людей.

Следует отметить, что показатели эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у новорожденных в первые сутки, полученные в данном исследовании, сравнимы с данными многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного с 2019 по 2020 г. на 3325 доношенных здоровых детях [18].

Различие показателей гемограммы новорожденных ХХI и ХХ вв., безусловно, связано с разницей использованных методов (в настоящее время это автоматические анализаторы, в ХХ веке — микроскоп и ручной подсчет), а также изменением критерия доношенности (в настоящее время 37–42 недели, в ХХ веке — 38–42 недели), изменением возраста матерей (возраст первородящих сместился к 30 годам по сравнению с матерями ХХ века), а также изменением физических данных новорожденных [5, 6]. Поэтому традиционный метод оценки больших данных с четким исключением патологий в заданных по возрасту группах детей представляется авторам более точным по сравнению с непрямыми методами расчетов РИ.

Проанализировав современные данные гемограммы здоровых новорожденных детей первых трех дней жизни (общее количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, относительное количество нейтрофилов, сегментоядерных и палочкоядерных, лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов; гематокрит, гемоглобин) в сравнении с применяемыми нормативными показателями ХХ века, изучив отечественные¹⁰ [8, 15, 17] и зарубежные [19–21] источники литературы, мы делаем вывод о необходимости детального пересмотра норм средних показателей и референсных интервалов показателей клинического анализа крови.

¹⁰ Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН); Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+). *Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода и другие врожденные анемии новорожденных. Клинические рекомендации*. 2024. 50 с. Available: <https://opcyar.ru/docs/standarts/Неонатология%20Клинические%20рекомендации/Врожденная%20анемия%20вследствие%20кровопотери%20у%20плода.pdf>

Кильдиярова Р.Р. *Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра*. 5-е издание, переработанное и дополненное. М.: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2022. 192 с.

В связи с большими массивами информации, хранящейся на серверах различных медицинских учреждений, в настоящее время возможно проведение широкомасштабных исследований для уточнения или пересмотра референсных интервалов возрастных норм крови у детей разных возрастов.

Правильная оценка клинического анализа крови дает врачу ценные данные, нередко позволяющие улавливать в состоянии ребенка даже незначительные отклонения от нормы в тот момент, когда другие объективные клинические методы исследования еще ничего не говорят о возникших нарушениях в функции тех или иных органов [5, 6, 8].

Безусловно, границы нормы и патологии лабораторных показателей зависят от многих составляющих здоровья индивида и прежде всего от клинической симптоматики, требуют персонализированного подхода в педиатрической практике. Формирование новых норм гемограммы новорожденных и детей разного возраста на основании больших баз медицинских данных позволит практически врачу быстро ориентироваться при профилактических осмотрах для решения вопроса углубленной диагностики даже на фоне полного здоровья при получении результатов, отклоняющихся от РИ [1, 4, 12].

Результаты проведенного исследования определили высокую значимость уточнения достоверных педиатри-

ческих референсных интервалов и необходимость более детального и широкомасштабного подхода к изучению проблемы в современных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные средние значения и референсные интервалы гематологических показателей у здоровых новорожденных детей отличаются от показателей, представленных в научных исследованиях и медицинских статьях XX века. Данный факт требует повторных исследований и разработки новых нормативов в связи с повышением чувствительности анализа, появлением новых методик, увеличением точности оборудования, а возможно, и с изменением критериев доношенности и показателей физического развития новорожденных в XXI веке. Происходит цифровизация системы здравоохранения в нашей стране, и на сегодняшний день имеется большой объем данных на серверах различных медицинских учреждений не только муниципальных, региональных, но и частных структур. В настоящее время представляется возможным проведение масштабных исследований для корректировки или обновления эталонных физиологических возрастных норм показателей крови у детей разных возрастов, так как это имеет значение для обоснования порогов клинического решения в современной педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шамратова А.Р., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф., Зиякаева К.Р. Возможности гематологических анализаторов в оценке физиологических и патологических состояний организма (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2021;9(1):89–101. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z047>
2. Шамратова А.Р., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф., Зиякаева К.Р. The Capabilities of Haematology Analysers for Assessing the Body's Physiological and Pathological Conditions (Review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(1):89–101 (In Russ.). <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z047>
3. Балашова Е.Н., Шарафутдинова Д.Р., Нароган М.В., Сапун О.И., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Киртбая А.Р., Рындин А.Ю., Голубцова Ю.М., Ионов О.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):58–68. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-58-68>
4. Balashova EN, Sharafutdinova DR, Narogan MV, Sapun OI, Karpova AL, Senkevich OA, Kirtbay A, Ryndin AY, Golubtsova YuM, Ionov OV, Zubkov VV, Degtyarev DN. Congenital anemia due to fetal blood loss (guideline). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(4):58–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-58-68>
5. Cui D, Hou Y, Feng L, Li G, Zhang C, Huang Y, Fan J, Hu Q. Capillary blood reference intervals for platelet parameters in healthy full-term neonates in China. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):471. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02373-6>
6. Чернова Г.В., Сидоров П.В., Тимофеева М.А., Ергольская Н.В., Сидоров В.В., Ширяева Л.В. Особенности проявления гематологических признаков в их сопряженном разнообразии с показателями физического развития у детей периода новорожденности. *Новые исследования*. 2020;1(61):57–68.
7. Chernova G.V., Sidorov P.V., Timofeeva M.A., Ergolskaya N.V., Sidorov V.V., Shiryayeva L.V. Osobennosti proyavleniya gematologicheskix priznakov v ix sopryazhennom raznoobrazii s pokazatelyami fizicheskogo razvitiya u detej perioda novorozhdennosti [Features of the manifestation of hematological signs in their associated diversity with indicators of physical development in children of the neonatal period]. *Novy'e issledovaniya*. 2020;1(61):57–68 (In Russ.).
8. Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(2):15–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-15-21>
9. Alyamovskaya GA, Sakharova ES, Keshishyan ES. Modern approaches to the physical development indicators in children in their first months of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(2):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-15-21>
10. Рюмина И.И., Байбарина Е.Н., Нароган М.В., Маркелова М.М., Орловская И.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Использование международных стандартов роста для оценки физического развития новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):48–52. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-48-52>
11. Ryumina II, Baibarina EN, Narogan MV, Markelova MM, Orlovskaya IV, Zubkov VV, Degtyarev DN. The usage of the international growth standards to assess the physical development of newborn and premature children. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):48–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-48-52>
12. Чернова Г.В., Сидоров В.В., Ширяева Л.В., Тимофеева М.А., Петросян В.В. Изменчивость показателей эритроидного ряда периферической крови детей первого года жизни как проявление генотипсредовых эффектов. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2019;2:26–31.
13. Chernova G, Sidorov VV, Shiryayeva LV, Timofeeva MA, Petrosyan VV. Variability of the erythroid indices in peripheral blood in children of the first year of life as a manifestation of genotype ecological effects. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2019;2:26–31 (In Russ.).
14. Елисеева Н.А., Савельев Л.И., Филинкова Е.А., Цвиренко С.В. Референтные интервалы показателей клинического анализа крови детей первых дней жизни для анализатора Sysmex XN-1000. *Лабораторная служба*. 2019;8(3):31–36. <https://doi.org/10.17116/labs2019803131>
15. Eliseeva NA, Saveliev LI, Philinkova EA, Tsvirenko SV. Reference intervals for complete blood count parameters in newborns during first day of life for the analyzer Sysmex XN-1000. *Laboratory Service*. 2019;8(3):31–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019803131>
16. Henry E, Christensen RD. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):483–497. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.005>

10. Price MA, Fast PE, Mshai M, Lambrick M, Machira YW, Gieber L, Chetty P, Muturi-Kioi V. Region-specific laboratory reference intervals are important: A systematic review of the data from Africa. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(11):e0000783. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000783>
11. Tiruneh T, Kiros T, Getu S. Hematological reference intervals among full-term newborns in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):417. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02320-5>
12. Ianni B, McDaniel H, Savilo E, Wade C, Micetic B, Johnson S, Gerkin R. Defining Normal Healthy Term Newborn Automated Hematology Reference Intervals at 24 Hours of Life. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(1):66–74. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0444-OA>
13. Mohammadi M, Ghazizadeh H, Mohammadi-Bajgiran M, Kathryn Bohn M, Yaghooti-Khorasani M, Kamel Khodabandeh A, Steele S, Torabzadeh Khorasani N, Ferns GA, Boskabadi H, Esmaily H, Adeli K, Assaran Darban R, Ghayour-Mobarhan M. Pediatric reference intervals for hematology parameters in healthy infants and young children in Iran. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(6):845–852. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14132>
14. Барановская И.Б., Самохина О.Ф., Сысоева И.П. Показатели лейкоцитарного анализа новорожденных первых дней жизни. *Поликлиника*. 2016;6:34–38. Baranovskaya IB, Samokhina OF, Sysoeva IP. Pokazateli lejkocitarnogo analiza novorozhdennykh pervykh dnei zhizni [Indicators of leukocyte analysis of newborns in the first days of life]. *Poliklinika*. 2016;6:34–38 (In Russ.).
15. Плеханова О.С., Цвиренко С.В., Калачева О.С., Савельев Л.И. Оценка различных непрямых методов расчета референтных интервалов основных показателей общего анализа крови у новорожденных 0–3 дней жизни. *Лабораторная служба*. 2023;12(2):33–43. <https://doi.org/10.17116/labs20231202133> Plekhanova OS, Tsvirenko SV, Kalacheva OS, Saveliev LI. Evaluation of various indirect methods for calculating the reference intervals of the main CBC parameters in newborns 0–3 days of life. *Laboratory Service*. 2023;12(2):33–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs20231202133>
16. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data. *Sci Rep*. 2021;11(1):16023. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95301-2>
17. Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):36–44. <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
18. Evgina SA, Saveliev LI. Current theory and practice of reference interval36. *Laboratory Service*. 2019;8(2):36–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019802136>
19. Карпова А.Л. Общий анализ крови: референсные интервалы для доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни (часть I). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):62–70. <http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-62-70> Karpova AL. Complete blood count: reference intervals for full-term and late premature infants in the first day of life (part I). *Pediatrics Journal named after GN Speransky*. 2022;101(1):62–70. <http://dx.doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-62-70>
20. Mohammadi M, Ghazizadeh H, Mohammadi-Bajgiran M, Kathryn Bohn M, Yaghooti-Khorasani M, Kamel Khodabandeh A, Steele S, Torabzadeh Khorasani N, Ferns GA, Boskabadi H, Esmaily H, Adeli K, Assaran Darban R, Ghayour-Mobarhan M. Pediatric reference intervals for hematology parameters in healthy infants and young children in Iran. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(6):845–852. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14132>
21. Bahr TM, Christensen TR, Henry E, Wilkes J, Ohls RK, Bennett ST, Ward DM, Pysher TJ, Christensen RD. Neonatal Reference Intervals for the Complete Blood Count Parameters MicroR and HYPO-He: Sensitivity Beyond the Red Cell Indices for Identifying Microcytic and Hypochromic Disorders. *J Pediatr*. 2021;239:95–100.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.002>
22. Tahmasebi H, Higgins V, Bohn MK, Hall A, Adeli K. CALIPER Hematology Reference Standards (I). *Am J Clin Pathol*. 2020;154(3):330–341. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa059>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сахно Лариса Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>

Колтунцева Инна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>

Растеряев Анатолий Николаевич — лаборант кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0000-9387-9170>

Баирова Светлана Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>

Шурыгина Ксения Борисовна — лаборант кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюд-

жетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0004-4369-816X>

Ревнова Мария Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика А.Ф. Тура федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>

Федорова Лариса Арзумановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9747-762X>

Леваднева Марина Ивановна — заведующая отделением физиологии новорожденных клиники, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6716-7567>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Sakhno ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>

Inna V. Koltuntceva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>

Anatoly N. Rasteryaev — Department Assistant, Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0000-9387-9170>

Svetlana V. Bairova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>

Kseniya B. Shurygina — Department Assistant, Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State

Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0004-4369-816X>

Maria O. Revnova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Pediatrics named after Academician A. F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>

Larisa A. Fedorova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Neonatology Department with Courses in Neurology and Obstetrics & Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Development, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-9747-762X>

Marina I. Levadneva — Head of the Neonatal Physiology Unit; Teaching Assistant, Neonatology Department with Courses in Neurology and Obstetrics & Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Development, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6716-7567>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-29-38>

УДК 616.98:616-036.21:612.017-053.2



Значимость цитокинового профиля при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование

Н.И. Ахмеджанова

Самаркандский государственный медицинский университет, ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Введение. Коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) является новой проблемой здравоохранения во всем мире. Он потенциально поражает все органы, включая почки. Ренальная патология чаще встречалась у детей младшего возраста и у лиц с сопутствующими заболеваниями. Отмечается развитие острой почечной недостаточности у некоторых больных с патологией мочевыделительной системы, спровоцированной COVID-19, к периоду выписки из стационара.

Цель исследования — изучить важные аспекты цитокинового профиля в сыворотке крови и в моче у детей возрастной группы 9–14 лет с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19 и без него. **Методы.** Обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 28 детей с острым пиелонефритом проведено из числа пациентов отделения нефрологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Группу контроля составили 14 здоровых детей, проходивших профилактический медицинский осмотр согласно возрасту и/или в порядке самообращения в поликлинику данного учреждения. Лабораторные исследования биологического материала выполнялись на базе клинко-диагностической лаборатории учреждения, где проходили лечение и наблюдение дети, а также лаборатории международного многопрофильного медицинского центра «INNOVA EXPERT» (г. Самарканд) и в центральной научно-исследовательской лаборатории Института иммунологии и геномики человека и в лаборатории клиники «Gunchamed» (г. Ташкент). Отбор участников в исследование проводился с января 2021 по декабрь 2022 года. Дети с острым пиелонефритом включались в исследование в порядке госпитализации в лечебное учреждение и в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19 разделены на две группы: 1-я группа ($n = 14$) — с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, 2-я группа ($n = 14$) — больных на фоне COVID-19, период реконвалесценции после перенесенного COVID-19 от 3 недель до 3 месяцев. Основной исход исследования: оценка цитокинового профиля (интерлейкин-4, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ) сыворотки крови и мочи. Дополнительный исход: оценка ренальной функции почек по принципу исследования состояния проксимальных и дистальных тубул. Статистическую обработку результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью программ Excel (Microsoft Office, 2016, США) и StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Установлено статистически значимое повышение концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в моче. У больных 1-й группы показатели фактора некроза опухоли- α были выше в 4,9 раза, а интерферона- γ — в 11,0 раза по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у детей 2-й группы данные показатели превышали в 8,8 и в 14,8 раза показатели здоровых детей соответственно. При этом превышение интерлейкина-4 в моче составило 4,7 раза для группы 1 и 5,6 раза для группы 2. Результаты анализа указывают на значительную роль интерлейкина-6 как агрессивного фактора в развитии тубулоинтерстициального поражения, его уровень в моче был повышен в 37,9 раза у детей 1-й группы и в 47,1 раза у пациентов 2-й группы по сравнению с данными показателями у здоровых детей. Значительное увеличение уровня интерлейкина-6 при менее выраженных поражениях тубулоинтерстициальной ткани и повышение его значений по мере возрастания тубулоинтерстициального поражения указывает на повышенную экскрецию цитокина с мочой при повреждении канальцевых функций из-за наличия вируса SARS-CoV-2, который приводит к повреждению проксимальных тубул. **Заключение.** С целью контроля течения латентных поражений тубулярных функций (скрининг-исследование) у больных, перенесших COVID-19, необходимо изучить уровень цитокинов (интерлейкина-6, интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-4) в моче, на основании чего можно определить степень пролиферативных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек и сформировать группы риска больных по хронизации процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, острый пиелонефрит, цитокиновый профиль мочи

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмеджанова Н.И. Значимость цитокинового профиля при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32 (1):29–38. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-29-38>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор — профессор, доктор медицинских наук Ахмеджанова Н.И. — является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Автору неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета (ул. А. Тимура, д. 18, г. Самарканд).

© Ахмеджанова Н.И., 2025

канд, 100400, Республика Узбекистан), протокол № 7 от 22.01.2021. Все законные представители пациентов, вошедших в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

БЛАГОДАРНОСТИ: автор выражает признательность за помощь в проведении лабораторных исследований Ариповой Тамаре Уктамовне, доктору медицинских наук, профессору, директору Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (ул. Я. Гулямова, д. 74, г. Ташкент, Республика Узбекистан).

ВКЛАД АВТОРА: Н.И. Ахмеджанова — разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; анализ и интерпретация результатов; обзор литературы, проведение статистического анализа; составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Автор выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Амира Тимура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан. E-mail: izomiddinavamohinur@gmail.com

Получена: 10.06.2024 / Получена после доработки: 12.11.2024 / Принята к публикации: 14.01.2025

Significance of cytokine profile in renal complications in children during the COVID-19 pandemic: An observational cohort retrospective clinical study

Nargiza I. Axmedjanova

Samarkand State Medical University, Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Uzbekistan

ABSTRACT

Background. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) represents a new global health challenge, potentially affecting all organs, including the kidneys. Renal pathology has been observed more frequently in younger children and individuals with comorbidities. Acute kidney injury has been reported in some patients with urinary tract pathology triggered by COVID-19 at the time of hospital discharge. **Objectives.** To investigate critical aspects of the cytokine profile in serum and urine of children aged 9 to 14 years with acute pyelonephritis, both in the context of COVID-19 and without it. **Methods.** The observational cohort retrospective clinical study involved 28 children diagnosed with acute pyelonephritis from the Nephrology Department, Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, Uzbekistan. The control group consisted of 14 healthy children undergoing routine medical examinations according to their age and/or seeking medical advice in the outpatient clinic. Laboratory analyses of biological samples were conducted at the clinical diagnostic laboratory of the institution where the children were treated and monitored, as well as at international multidisciplinary medical center Innova Expert (Samarkand) and the Central Scientific Research Laboratory of the Institute of Immunology and Human Genomics, along with the laboratory of the Gunchamed clinic (Tashkent). Participants were selected for the study from January 2021 to December 2022. Children with acute pyelonephritis were included in the study upon hospitalization and were divided into two groups based on their COVID-19 history: Group 1 ($n = 14$) consisted of children with acute pyelonephritis without a history of COVID-19, while Group 2 ($n = 14$) included patients recovering from COVID-19 with a convalescent period ranging from 3 weeks to 3 months. The primary outcome consisted in the assessment of the cytokine profile (interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma) in serum and urine. A secondary outcome comprised the evaluation of renal function based on the condition of proximal and distal tubules. Statistical analysis of laboratory results was performed using Excel (Microsoft Office, 2016, USA) and StatPlus version 7 (AnalystSoft Inc., USA). The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** A statistically significant increase in the concentrations of interleukin-6, interleukin-4, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma was observed in urine samples. In Group 1, tumor necrosis factor-alpha levels were found to be 4.9 times higher and interferon-gamma levels were 11.0 times higher compared to the control group. In Group 2, these values exceeded those of healthy children by 8.8 and 14.8 times, respectively. Additionally, interleukin-4 levels in urine exceeded those of the control group by 4.7 times for Group 1 and by 5.6 times for Group 2. The analysis results indicate a significant role of interleukin-6 as an aggressive factor in the development of tubulointerstitial renal diseases, with its level in urine being increased by 37.9 times in children from Group 1 and by 47.1 times in patients from Group 2 compared to healthy children. A substantial growth in interleukin-6 levels even with less pronounced tubulointerstitial injury and a rise in its values as the tubulointerstitial injury grows suggest an increased cytokine excretion in urine due to tubular function impairment caused by SARS-CoV-2, leading to proximal tubular damage. **Conclusion.** Controlling the course of latent lesions of tubular functions (screening study) in patients who have undergone COVID-19 implies studying the level of cytokines (interleukin-6, interferon- γ , tumor necrosis factor- α , interleukin-4) in urine, in order to determine the degree of proliferative changes in the tubulointerstitial tissue of the kidneys and forming risk groups of patients for chronicity of the process.

KEYWORDS: COVID-19, acute pyelonephritis, urinary cytokine profile

FOR CITATION: Axmedjanova N.I. Significance of cytokine profile in renal complications in children during the COVID-19 pandemic: An observational cohort retrospective clinical study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):29–38. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-29-38>

FUNDING: The author declares that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The author N.I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The author is not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Samarkand State Medical University (Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Uzbekistan), Minutes No. 7 of January 22, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all legal representatives of the patients.

ACKNOWLEDGMENTS: The author expresses gratitude to Tamara U. Aripova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of the Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences, Uzbekistan (Ya. Gulyamova str., 74, Tashkent, Uzbekistan) for the assistance in laboratory research.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.I. Axmedjanova — concept statement and contribution to the scientific layout; data collection; analysis and interpretation of the results; literature review, statistical analysis; drafting the manuscript and preparing its final version. The author approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Nargiza I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Pediatrics Department No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan. Address: Amir Timur str., 18, Samarkand, 100400, Uzbekistan. E-mail: izomiddinovamohinur@gmail.com

Received: 10.06.2024 / **Revised:** 12.11.2024 / **Accepted:** 14.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

В развитии ренальной патологии на фоне COVID-19 у детей имеют значение поражение не только канальцевого аппарата, но и клубочков и всех сосудов ренальной интерстициальной ткани. Этот феномен вызывает деструктивный процесс мозгового слоя, переходящий в интерстициальный фиброз с вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона.

Из-за малого количества явных клинических симптомов и нередко неточной трактовки показателей мочевого синдрома и биохимических индикаторов крови острая почечная дисфункция после перенесенного COVID-19 в дебютный раз устанавливается в период значительного нарушения ренальных функций почек, и зачастую даже непоправимого [1–5]. Для изучения особенностей формирования изменений почечной структуры после перенесенного COVID-19 конструируются нетрадиционные методы диагностики [6]. Установление патогенеза изменений является трудноразрешимой проблемой, в частности в связи с необходимостью применения неинвазивного метода диагностики [7, 8].

D.J. Stewart et al. указывают на необходимость контроля цитокинового профиля почек у всех больных детей с COVID-19, одномоментно предотвращая такие факторы, утяжеляющие ренальные нарушения, как применение нефротоксичных средств и гиповолемия [9].

Особенности цитокинов в различных периодах тубулоинтерстициальной патологии изучили D. Morozov et al. (2016) [4]. Моноциты, макрофаги и Т-клетки синтезируют хемокины и цитокины, тем самым стимулируя пролиферативные процессы в ренальных клетках, вещества активации фибробластов, ТФН-β, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный, эпидермальный факторы роста, интерферон-γ, ФНО-α, макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкины [10].

В ходе эксперимента на крысах Y. Renata et al. (2013) показали, что цитокин агрессии ФНО-α синтезируется эпителиальными клетками тубул и данная патология значимо повышает экспрессию гена внутрипочечного ФНО-α. Повышение уровня ФНО-α в моче достоверно коррелировало с альбуминурией, а использование на крысах эналаприла приводило к снижению экспрессии гена этого цитокина, экскреции его с мочой и снижало уровень альбуминурии [11–15].

Стимуляция выделения этими клетками агрессивных цитокинов и факторов роста, установленная в ряде иссле-

дований [16], является ключевым моментом поражения тубулярных клеток, появления тубулоинтерстициальных нарушений и определяет значимую важность их как местных медиаторов. Таким образом, методика определения цитокинов в моче — это наиболее точный метод диагностики тубулоинтерстициальных повреждений почек (ТИП), а в сыворотке — он используется только в сложных диагностических ситуациях.

Цель исследования — определить и оценить особенности цитокинового профиля в сыворотке крови и в моче у детей возрастной группы 9–14 лет с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19 и без него.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное когортное ретроспективное клиническое исследование 28 детей, госпитализированных в медицинское учреждение с диагнозом «острый пиелонефрит» в возрасте 9–14 лет, с и без верифицированного диагноза COVID-19 в анамнезе (по данным медицинской карты ребенка). Также в исследование включены лабораторные показатели анализов крови и мочи 14 здоровых детей, полученные при прохождении профилактического медицинского осмотра.

Условия проведения исследования

Госпитализация, лечение и наблюдение пациентов с острым пиелонефритом проведены в период с января 2021 по декабрь 2022 года в отделении нефрологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Профилактический медицинский осмотр согласно возрасту и/или в порядке самообращения условно здоровых детей осуществлялся в поликлинике данного учреждения в январе–феврале 2021 года. Лабораторные исследования биологического материала выполнены на базе клинко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, лаборатории международного многопрофильного медицинского центра «INNOVA EXPERT» (г. Самарканд), в центральной научно-исследовательской лаборатории Института иммунологии и геномики человека и в лаборатории клиники «Gunchamed» (г. Ташкент).

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех исследуемых групп возраст пациентов от 9 до 14 лет — наличие от законных представителей пациентов письменного информированного согласия на участие в исследовании. Для детей контрольной группы — отсутствие в анамнезе по данным медицинской карты ребенка COVID-19. Для пациентов опытных групп — диагноз «острый пиелонефрит» вне зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе.

Критерии исключения

Острые или хронические заболевания в активной фазе, не связанные с изучаемой патологией (например, декомпенсированная стадия гепатобилиарной системы, кардиоваскулярная патология, болезни кровеносной системы и прочее); психические заболевания.

Критерии исключения

Отказ родителей от дальнейшего мониторинга.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Согласно клинко-лабораторной диагностике, обоснованной клиническими рекомендациями, выбор детей для исследования содержал постановку диагноза «острый пиелонефрит»¹. Результаты субъективного и объективного обследования пациента, клинко-лабораторные показатели (общий анализ мочи, проба Нечипоренко, бакпосев мочи с выявлением возбудителя, определение лейкоцитов в моче) являлись диагностическими критериями при делении детей на группы. Симптомами острого пиелонефрита (ОП) у детей в изучаемых группах было сочетание лихорадки фебрильного характера (в сочетании интоксикацией) с поражением ритма мочеиспускания (императивные позывы, паллакирия, редкие микции), эквивалентами болезненного мочеиспускания. Использовали ИФА-диагностику сыворотки крови для подтверждения COVID-19 в анамнезе исследуемых больных с ОП, где обнаруживали высокую концентрацию IgG (г/л), которая обосновывала наличие данной патологии в анамнезе и переход COVID-19 в фазу ремиссии [17].

Подбор участников в группы

Дети с острым пиелонефритом включались в исследование в порядке госпитализации в лечебное учреждение и в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19 разделены на две группы: 1-я группа ($n = 14$) — с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, 2-я группа ($n = 14$) — больных на фоне COVID-19. Контрольную (3 группу) исследования составили условно здоровые дети ($n = 14$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исследовать цитокиновый профиль сыворотки крови и мочи на основании изучения интерлейкина-6 (ИЛ-6) (пг/мл), интерлейкина-4 (ИЛ-4) (пг/мл), интерферон- γ (ИНФ- γ) (пг/мл), фактора некроза опухоли α (ФНО- α)

(пг/мл), которые, по литературным источникам, являлись наиболее значимыми показателями для лабораторной оценки статуса больных с ОП, имевших в анамнезе COVID-19.

Дополнительные показатели исследования

Рассмотреть ренальные функции почек по принципу исследования состояния проксимальных и дистальных тубул. Функцию проксимальных тубул оценивали по количеству суточной протеинурии (мг/сут) и осмотического концентрирования мочи (усл. ед.). Целесообразные функции дистальных тубул определяли по объему выделения титруемых кислот (ммоль/24) и аммиака в моче (ммоль/24), которые, по литературным источникам [17, 20], являлись наиболее значимыми показателями для лабораторной оценки тубулярных функций почек у пациентов с ОП.

Методы измерения целевых показателей

Выполнен анализ показателей мочевого синдрома: (протеинурия (мг/сут), лейкоцитурия (кл. в п. з.), бактериурия (КОЕ/мл)); накопительные пробы по Нечипоренко (кл/мл); посев мочи на микрофлору ($>100\,000$ КОЕ/мл). Для анализа тубулярных функций почек применяли методы, определяющие состояние проксимальных тубул (суточной протеинурии (мг/л)); дистальных тубул (осмотическое концентрирование мочи (проба Зимницкого) (усл. ед.)), уровень титрационных кислот (ммоль/24) и аммиака в моче (ммоль/24).

Кровь собирали из локтевой вены в утренние часы, натощак, в пластиковые вакуумные пробирки в объеме 5 мл. Отделение сыворотки осуществили путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин на протяжении 15 минут. Хранение сыворотки до реализации исследования (не более 3 месяцев) проводилось при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Сбор стандартов мочи по 15 мл каждый осуществляли на общем режиме на протяжении суток из суммарного количества суточного диуреза. Стандарты мочи держали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до окончания анализа.

Цитокиновый профиль сыворотки крови и мочи определялся на основании использования диагностических наборов коммерческих тестов: систем ИЛ-6 (пг/мл), ИЛ-4 (пг/мл), ИНФ- γ (пг/мл), ФНО- α (пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) [15]. Для изучения концентрации данных цитокинов в моче использовали методику «sandwich» — твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA-enzym-linked immunosorbent assay) [2], основанную на качественном и количественном анализе изучаемого антигена путем его послойного связывания со специфичными к нему антителами. Моноклональные антитела, специфичные к исследуемому антигену, фиксированы на поверхности лунок 96-луночного планшета. При добавлении к ним изучаемых образцов или стандартов исследуемый антиген связывался иммобилизованными антителами. После удаления не связавшихся протеинов в лунки добавлялись поликлональные антитела. После этого их

¹ Союз педиатров России; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Инфекция мочевыводящих путей у детей. Клинические рекомендации*. 2021. Available: <https://diseases.medelement.com/disease/инфекция-мочевыводящих-путей-у-детей-кр-рф-2021/17052>

излишек отмывался и в лунки добавлялся раствор хромогенного субстрата (ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин)), который, прореагировав с энзимом, давал характерное окрашивание. В процессе ферментативной реакции изменяется интенсивность окраски лунок, и это измеряют на спектрофотометре для планшетов.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Фальсифицирующими аспектами, влияющими на количество изучаемых маркеров в сыворотке или плазме крови, преимущественно считаются заболевания соматического профиля (ревматическая лихорадка), органические дисфункции соединительной ткани. Эти параметры были уравнианы в период организации выборок отнесением их в группу критериев невключения. Также непосредственным подтверждением дефицита явного воздействия органических дисфункций соединительнотканной системы является недостаточный уровень типичных периферических индикаторов нарушения соединительной ткани (маркеры ревмопробы).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки не проводился. Группы больных детей формировались по наличию поступивших в стационар больных детей с острым пиелонефритом в возрастном диапазоне 9–14 лет.

Статистические методы

Оценка соответствия распределения числовых значений целевых показателей и других количественных параметров в группах больных и здоровых детей нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Статистическую значимость различия полученных числовых результатов для отдельных групп оценивали с помощью или параметрического критерия Стьюдента (для двух выборок), или Фишера (при сравнении трех выборок) с вычислением средних показателей (M) и среднеквадратического отклонения (SD) в виде $M \pm SD$. При статистическом анализе качественных параметров (сравнение долей) применялся критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ: Excel (Microsoft Office, 2016, США) и StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Включение пациентов с острым пиелонефритом в исследование осуществлялось согласно критериям включения и невключения при поступлении в стационар, до начала проведения лечения. При наличии в анамнезе COVID-19 у пациента с ОП (на основании анализа медицинской карты ребенка) его включали в основную группу (группа 2, $n = 14$). Параллельно была набрана группа сравнения (группа 1, $n = 14$), которую составили пациенты с ОП, не имевшие в анамнезе COVID-19. Период реконвалесценции после перенесенного COVID-19 у пациентов 2-й группы составил от 3 недель до 3 месяцев. Контрольную группу (группа 3, $n = 14$) составили условно здоровые

дети. Исключение участников исследования, как и отказа от участия в исследовании, не было (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Исследуемые дети были сопоставимы по полу и возрасту: во 2-й группе мальчиков насчитывалось 8 (57,1%), девочек 6 (42,9%); в 1-й группе число мальчиков составило 7 (50,0%) и девочек 7 (50,0%); в группе контроля мальчиков было 6 (42,9%), девочек 8 (57,1%). По критерию хи-квадрат (анализ произвольных таблиц сопряженности) доли в группах сравнения были статистически одинаковыми ($p = 0,571$) (табл. 1). В 1-й группе средний возраст ($M \pm SD$) был равен $11,3 \pm 1,9$ года; во 2-й группе — $12,6 \pm 1,4$ года; в группе контроля — $11,7 \pm 1,8$ года. Однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера не выявил статистически значимого различия в группах по возрасту ($p = 0,297$) (табл. 1). Статистический анализ по росту, весу, индексу массы тела (ИМТ), доли мест проживания (село или город) детей в группах также не показал статистически значимого различия в значениях в сравниваемых группах больных и здоровых детей и представлен в таблице 1.

По всем вышеуказанным показателям все три группы были сопоставимы для сравнения, так как не выявлено статистически значимых различий в значениях показателей.

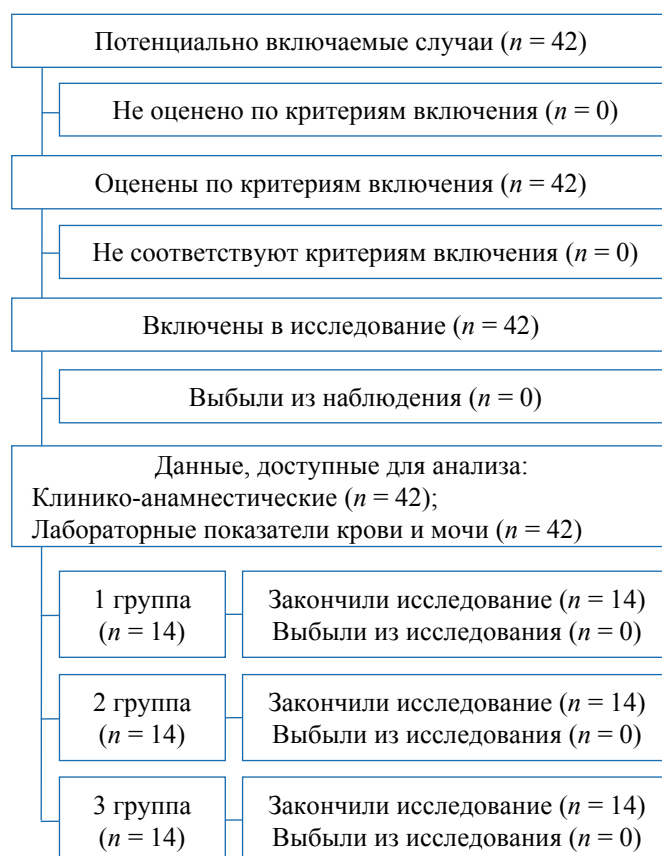


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена автором (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the author (according to STROBE recommendations).

Таблица 1. Средние значения величин демографических и физиологических параметров ($M \pm SD$) или доли (%) в сравниваемых группах больных и здоровых детей

Table 1. Mean values of demographic and physiological parameters ($M \pm SD$) or proportions (%) in the compared groups of patients and healthy children

Наименование параметра	Группа 1 ($n = 14$)	Группа 2 ($n = 14$)	Группа 3 ($n = 14$)	Уровень значимости (p)
Возраст, лет	$11,3 \pm 1,9$	$12,6 \pm 1,4$	$11,7 \pm 1,8$	0,297
Рост, см	$143,3 \pm 8,7$	$140,3 \pm 13,3$	$139,4 \pm 12,8$	0,688
Вес, кг	$35,0 \pm 7,4$	$33,7 \pm 8,7$	$34,4 \pm 8,3$	0,167
ИМТ, кг/м ²	$16,9 \pm 2,0$	$16,9 \pm 2,0$	$17,5 \pm 1,8$	0,687
Женщин, $n/\%$	7/50,0	6/42,9	8/57,1	0,571
Сельские жители, $n/\%$	10/71,4	11/78,6	9/64,3	0,700

Примечание: таблица составлена автором. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the author. Abbreviation: ИМТ — body mass index.

Таблица 2. Средние значения некоторых параметров ($M \pm SD$) в сравниваемых группах больных детей

Table 2. Mean values of certain parameters ($M \pm SD$) in the compared groups of pediatric patients

Наименование параметра	Группа 1 ($n = 14$)	Группа 2 ($n = 14$)	Уровень значимости (p)
Общий белок, мг/мл	$55,3 \pm 3,1$	$56,2 \pm 3,9$	0,492
Температура, °C	$38,0 \pm 0,3$	$39,1 \pm 0,6$	0,003
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$12,6 \pm 2,8$	$22,6 \pm 4,3$	<0,001
СОЭ, мм/ч	$24,1 \pm 5,8$	$37,8 \pm 5,7$	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$84,1 \pm 15,2$	$63,8 \pm 6,0$	<0,001

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: compiled by the author. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СКФ — glomerular filtration rate.

Проводили сравнение значений некоторых показателей, таких как содержание общего белка, температура при поступлении в лечебное учреждение, содержание лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) только среди групп больных детей. Анализ проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента для двух независимых выборок. Средние значения общего белка для детей в группах 1 и 2 статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) (табл. 2). Температура при поступлении в стационар была во второй группе значимо больше, $39,1 \pm 0,6$ °C, чем в первой группе, $38,0 \pm 0,3$ °C (табл. 2). Содержание лейкоцитов, средние значения СОЭ и СКФ в сравниваемых группах больных статистически значимо различались между собой (табл. 2).

Основные результаты исследования

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови оценивались в острый период болезни при поступлении больных детей в стационар. Исследование цитокинового профиля сыворотки крови показало, что при наличии COVID-19 в анамнезе отмечено значительное повышение провоспалительных медиаторов. Такой медиатор, как ИЛ-6, повышался до $18,3 \pm 4,6$ пг/мл у детей 1-й группы и до $93,7 \pm 13,8$ пг/мл у детей 2-й группы, тогда как у здоровых детей данный показатель был равен $3,4 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). Концентрация ФНО-α в крови была повышенной для группы 1 до значений $64,3 \pm 10,1$ пг/мл и для группы 2 до значений $85,1 \pm$

$12,6$ пг/мл, хотя для группы здоровых детей концентрация была равна $10,7 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). Уровень ИНФ-γ у больных 1-й группы составил $135,5 \pm 13,6$ пг/мл, а у детей 2-й группы $194,1 \pm 18,4$ пг/мл, тогда как у здоровых детей данный показатель не превышал $13,3 \pm 3,0$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). Отмечено также повышение ИЛ-4 до $29,4 \pm 7,2$ пг/мл, а у пациентов 2-й группы его уровень достигал $47,4 \pm 8,2$ пг/мл, тогда как у здоровых детей данный показатель составлял $6,2 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе) (табл. 3). Повышение провоспалительных цитокинов приводит к разрушению подоцитов, апоптозу и даже гломерулярному фиброзу.

Если привести уровни содержания цитокинов в крови в виде нормированных показателей, у которых за единицу принимаем уровень концентрации отдельных цитокинов в крови здоровых детей, то получим наглядное представление, во сколько раз концентрации цитокинов в крови больных превышают концентрацию аналогичных цитокинов в сыворотке крови здоровых детей (рис. 2).

Определено статистически значимое повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови у больных 1-й группы в 4,7 раза ($29,4 \pm 7,2$ пг/мл, $p < 0,001$) по сравнению со значениями у здоровых детей ($6,2 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,001$). Этот факт сочетался с увеличением уровня концентрации ФНО-α и ИНФ-γ в сыворотке кро-

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) концентрации цитокинов в сыворотке крови больных и здоровых детей в сравниваемых группахTable 3. Mean values ($M \pm SD$) of cytokine concentrations in the serum of patients and healthy children in the compared groups

Наименование параметра	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 14)	Уровень значимости (p)
ИЛ-4 в крови, пг/мл	29,4 ± 7,2	47,4 ± 8,2	6,2 ± 1,7	<0,001
ИЛ-6 в крови, пг/мл	18,3 ± 4,6	93,7 ± 13,8	3,4 ± 0,9	<0,001
ФНО-α в крови, пг/мл	64,3 ± 10,1	85,1 ± 12,6	10,7 ± 3,1	<0,001
ИНФ-γ в крови, пг/мл	135,5 ± 13,6	194,1 ± 18,4	13,3 ± 3,0	<0,001

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ИНФ — интерферон.

Note: compiled by the author. Abbreviations: ИЛ — interleukin, ФНО — tumor necrosis factor, ИНФ — interferon.

Таблица 4. Средние значения ($M \pm SD$) концентрации цитокинов в моче больных и здоровых детей в сравниваемых группахTable 4. Mean values ($M \pm SD$) of cytokine concentrations in the urine of patients and healthy children in the compared groups

Наименование параметра	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 14)	Уровень значимости (p)
ИЛ-4 в моче, пг/мл	32,7 ± 7,2	38,3 ± 7,9	6,9 ± 3,4	<0,001
ИЛ-6 в моче, пг/мл	113,6 ± 15,0	141,4 ± 9,6	3,0 ± 1,1	<0,001
ФНО-α в моче, пг/мл	49,1 ± 9,2	88,5 ± 14,4	10,1 ± 3,9	<0,001
ИНФ-γ в моче, пг/мл	151,1 ± 12,3	203,0 ± 23,6	13,7 ± 4,3	<0,001

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ИНФ — интерферон.

Note: compiled by the author. Abbreviations: ИЛ — interleukin, ФНО — tumor necrosis factor, ИНФ — interferon.

ви детей группы 1 (соответственно в 6,0 и 10,2 раза), тогда как у здоровых детей данные показатели составляли $10,7 \pm 3,1$ и $13,3 \pm 3,0$ пг/мл соответственно.

У больных группы 2 уровень ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен в 7,6 раза по сравнению с контрольной группой, а концентрация ФНО-α в 8,0 раза и концентрация ИНФ-γ в 14,6 раза. Во всех случаях сравнения $p < 0,001$. Средние значения ИЛ-6 у детей 1-й группы были превышены в 5,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Самые высокие уровни ИЛ-6 в крови были зарегистрированы у детей 2-й группы, где данный параметр был повышен в 27,6 раза ($p < 0,001$) (рис. 2). Проводили сравнение только между значениями концентрации цитокинов в крови для групп 1 и 2 с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. По всем четырем целевым показателям различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$. Определено, что нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных, имевших в анамнезе COVID-19, что связано с развитием более выраженного иммунного нарушения, на фоне которого формируется острая почечная патология, возникающая из-за повышения проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока.

У пациентов с острым течением пиелонефрита концентрация изучаемых цитокинов в моче представлена в таблице 4.

Как свидетельствуют полученные данные, острый процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-6, ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-4 в моче. Цитокин ИЛ-6 в моче повышался до $113,6 \pm 15,0$ пг/мл у детей 1-й группы

и до $141,4 \pm 9,6$ пг/мл у детей 2-й группы, тогда как у здоровых детей данный показатель был равен $3,0 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). У больных 1-й группы показатели

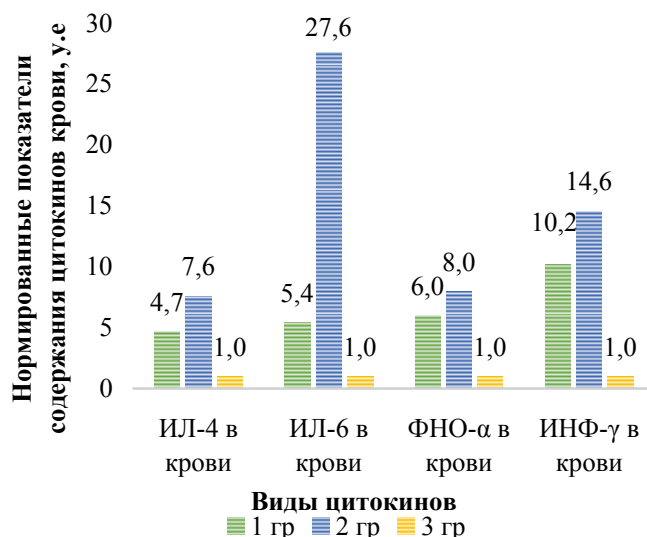


Рис. 2. Нормированные показатели уровней цитокинов в крови в группах больных и здоровых детей

Примечание: рисунок выполнен автором. Сокращения: ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ИНФ — интерферон.

Fig. 2. Normalized levels of cytokines in blood in groups of patients and healthy children

Note: performed by the author. Abbreviations: ИЛ — interleukin, ФНО — tumor necrosis factor, ИНФ — interferon.

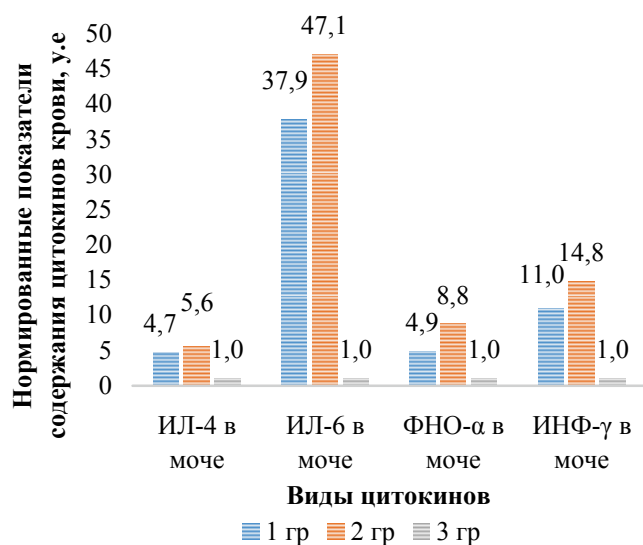


Рис. 3. Нормированные показатели уровней цитокинов в моче в группах больных и здоровых детей

Примечание: рисунок выполнен автором. Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ИНФ — интерферон.

Fig. 3. Normalized levels of cytokines in urine in groups of patients and healthy children

Note: performed by the author. Abbreviations: ИЛ — interleukin, ФНО — tumor necrosis factor, ИНФ — interferon

ФНО-α составляли $49,1 \pm 9,2$ пг/мл, а у детей 2-й группы данный параметр был равен $88,5 \pm 14,4$ пг/мл, тогда как у здоровых детей этот показатель в моче не превышал $10,1 \pm 3,9$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). ИНФ-γ у детей с ОП без наличия в анамнезе COVID-19 концентрация была $151,1 \pm 12,3$ пг/мл, а у детей 2-й группы данный показатель был повышен до $203,0 \pm 23,6$ пг/мл, что указывает на значимое повышение изучаемого параметра у детей, переболевших COVID-19, по сравнению с больными ОП без наличия COVID-19 в анамнезе, тогда как у здоровых детей изучаемый параметр был равен $13,7 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). ИЛ-4 у детей 1-й группы повышен до $32,7 \pm 7,2$ пг/мл, а у больных 2-й группы уровень данного показателя повысился до $38,3 \pm 7,9$ пг/мл, тогда как у здоровых детей он не превышал $6,9 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). Если привести уровни содержания цитокинов в моче в виде нормированных показателей, у которых за единицу примем уровень концентрации отдельных цитокинов в моче здоровых детей, то получим наглядное представление, во сколько раз концентрации цитокинов в моче больных превышают концентрацию аналогичных цитокинов в моче здоровых детей (рис. 3).

У больных 1-й группы показатели концентрации ФНО-α в моче повысились в 4,9 раза, а ИНФ-γ в 11,0 раза по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), тогда как у детей 2-й группы данные показатели превышали в 14,8 раза ($p < 0,001$) и составили $88,5 \pm 14,4$ и $203,0 \pm 23,6$ пг/мл соответственно. При этом у детей груп-

пы 1 превышение концентрации в моче ИЛ-4 составило 4,7 раза ($32,7 \pm 7,2$ пг/мл, $p < 0,001$), тогда как у детей группы 2 изучаемый показатель превышал уровень здоровых детей в 5,6 раза ($p < 0,001$). Так, концентрация ИЛ-6 в моче для группы 1 превышает в 37,9 раза, а в группе 2 в 47,1 раза. Проводили сравнение только между значениями концентрации цитокинов в моче для групп 1 и 2 с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. По всем четырем целевым показателям различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.

Дополнительные результаты исследования

Изучено состояние «мочевого синдрома» у детей с острым пиелонефритом и установлено более значимое изменение всех лабораторных параметров у детей, перенесших COVID-19. При исследовании мочевого синдрома определили лейкоцитурию, которая составила по пробе Ничепоренко у детей 1-й группы 4500 ± 178 клеток в 1 мл мочи и у пациентов 2-й группы 7140 ± 165 клеток в 1 мл, тогда как у здоровых детей данный показатель не превышал 1900 ± 55 клеток в 1 мл мочи ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе). Определен сравнительно высокий уровень микрогематурии у больных 2-й группы, 2300 ± 135 эритроцитов в мл мочи, тогда как у детей 1 группы этот показатель составил 1250 ± 120 эритроцитов в мл, у здоровых же этот параметр не превышал 980 ± 50 эритроцитов в мл мочи ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе).

Нарушения функции дистального (ацидо- и аммионегнез) и проксимального (протеинурия) канальцев выявлялись у 100% детей с ОП. Отмечено в обеих группах значимое снижение реабсорбционной функции проксимальных тубул (оценивали по уровню протеинурии), но более выраженное отмечено у пациентов с ОП на фоне COVID-19. Так, у детей 1-й группы протеинурия составила $387,0 \pm 5,3$ мг/сут, а у детей 2-й группы $709,0 \pm 22,8$ мг/сут, тогда как у здоровых детей данный показатель был равен $50,8 \pm 9,8$ мг/сут ($p < 0,001$ по критерию Фишера при однофакторном дисперсионном анализе).

Обращает внимание более выраженное повреждение функции осмотического концентрирования мочи в результате воспаления дистальных канальцев у больных 2-й группы. Так, у больных 1-й группы относительный удельный вес мочи составил $1011,62 \pm 3,72$ усл. ед. ($p < 0,05$), а у детей 2-й группы $1003,55 \pm 5,78$ усл. ед. ($p < 0,001$), тогда как у здоровых данный показатель был равен $1020,31 \pm 4,33$ усл. ед.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализ результатов исследования показал, что в сыровотке крови и в моче концентрации изучаемых цитокинов у пациентов с ОП с наличием COVID-19 в анамнезе имели наиболее высокое значение не только по ИНФ-γ, ФНО-α, но и по ИЛ-6, ИЛ-4, что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития ОП на фоне COVID-19, что было обусловлено патологическим воздействием токсинов коронавирусной инфекции.

Результаты анализа цитокинового профиля мочи указывают на значительную роль ИЛ-6 как агрессивного фактора в развитии тубулоинтерстициального поражения, его уровень в моче был увеличен в 37,9 раза у пациентов группы сравнения и в 47,1 раза у детей основной группы по сравнению с параметрами у здоровых детей (контрольной группы 3). Интерпретация настоящего наблюдения установила, что в моче больных основной группы количество цитокинов имело более значимые величины нежели их уровень в крови. При этом такая же тенденция определена при изучении величин ФНО- α , что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития воспалительного процесса в проксимальных канальцах, где и продуцируются цитокины воспаления при ОП, развившегося на фоне COVID-19, что было обусловлено патологическим воздействием токсинов коронавирусной инфекции на тубулярные клетки.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью и возможным разделением основной группы на подгруппы в зависимости от длительности и активности COVID-19.

Интерпретация результатов исследования

Результаты исследования цитокинового профиля указывают на то, что весомое количество случаев с ренальными осложнениями в период пандемии COVID-19 объясняется нефротропностью токсинов коронавирусной инфекции [18–20]. Несмотря на особенности проявления острого пиелонефрита, интенсивная патология сопровождалась увеличением изучаемых провоспалительных цитокинов (ИНФ- γ , ФНО- α) в моче, инициировавших (активировавших) противовоспалительную деятельность увеличением уровня ИЛ-4. Завышенная концентрация изучаемых цитокинов в моче на фоне обнаруженной дисфункции тубулярного аппарата и искажения мочевого осадка воспалительного характера доказывает развитие местного воспалительного очага в тубулоинтерстиции [13, 14]. Более значимый уровень ИЛ-6 при менее выраженных поражениях тубулоинтерстициальной ткани и снижение его параметров по мере возрастания тубулоинтерстициального поражения указывают на повышенную экскрецию цитокина с мочой при повреждении канальцевых функций

из-за наличия вируса SARS-CoV-2, который приводит к повреждению проксимальных тубул [20–22].

Определена корреляционная взаимосвязь цитокина ФНО- α в моче с уровнем лейкоцитурии и с С-реактивным белком в крови, что указывает на его патогенетическое участие в воспалительном процессе в проксимальных канальцах, взаимосвязанное с неспецифическими признаками системного воспаления, местными проявлениями активности процесса [22–26].

Обратная взаимосвязь, выявленная между ИНФ- γ в моче с эритроцитурией в фазе ремиссии, доказывает наличие связи между тубулярными функциями и цитокинами [15].

Сильная взаимосвязь концентрации ФНО- α в моче с лейкоцитозом говорит об обособленной дисфункции пассажа мочи, а отмеченная сильная взаимосвязь между мочевым уровнем ФНО- α с pH мочи указывает на то, что эти процессы являются доклиническими и тесно связаны с парциально нарушенными тубулярными функциями, что доказывает присутствие локального патологического процесса в тубулоинтерстициальной ткани [16, 17].

Сильная обратная корреляционная связь отмечена между противовоспалительным цитокином ИЛ-4 в сыворотке крови и экскрецией титруемых кислот и аммиака с мочой, что доказывает наличие тесной связи между тубулярными функциями и цитокинами в крови [16, 22–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так как для больных, имевших в анамнезе COVID-19, характерно более выраженное иммунное нарушение, вероятность формирования у таких больных острой почечной патологии, возникающей из-за повышения проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока, наиболее высока по сравнению с детьми, не имеющими в анамнезе COVID-19. Для ранней диагностики степени пролиферативных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек и организации групп риска больных по хронизации процесса необходим мониторинг течения латентных поражений тубулярных функций (скрининг-исследование) у больных, перенесших COVID-19, путем изучения количества цитокинов (ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-4) в сыворотке крови и в моче. Рекомендуется у пациентов с легочными признаками COVID-19 в активную фазу болезни длительный мониторинг цитокинового профиля сыворотки крови и мочи с целью раннего выявления латентной ренальной патологии у детей с изолированным мочевым синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aroca-Martínez G, Avendaño-Echavez L, García C, Ripoll D, Diana D, Cadena-Bonfanti A, Musso CG. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2023;192(2):923–927. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02993-0>
2. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н. Клинико-лабораторная оценка ренальных осложнений у детей в период пандемии COVID-19. *Doktor axborotnomasi*. 2023;2(110):13–16. <https://doi.org/10.38095/2181-466X-20231102-13-16>
3. Киселева А.В., Лескова А.В., Скворцов В.В. Патология почек у пациентов с COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022;9(25):19–23. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.003>
4. Kiseleva AV, Leskova AV, Skvortsov VV. Kidney pathology in COVID-19 patients. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):19–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.003>
5. Morozov D, Morozova O, Budnik I, Pervouchine D, Pimenova E, Zakharova N. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations. *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):153.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.01.013>
6. Laudanski K, Okeke T, Hajj J, Siddiq K, Rader DJ, Wu J, Susztak K. Longitudinal urinary biomarkers of immunological activation

- in covid-19 patients without clinically apparent kidney disease versus acute and chronic failure. *Sci Rep.* 2021;11(1):19675. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99102-5>
6. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, Mohan S. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013>. PMID: 32775814; PMCID: PMC7314696
 7. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308–310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
 8. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, Bhatnagar S, Ivanova A, Mattoo TK, Moxey-Mims M, Carpenter MA, Pohl HG, Greenfield S. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20152982. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2982>
 9. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):e28–e29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4)
 10. Kang SH, Kim SW, Kim AY, Cho KH, Park JW, Do JY. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(50):e434. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
 11. Renata Y, Jassar H, Katz R, Hochberg A, Nir RR, Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):769–774. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1914-2>
 12. Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, Shen Y, Ding J, Huang S, Yap HK, Warady BA, Xu H, Zhang A; Chinese Society of Pediatric Nephrology and Chinese Medical Doctor Association of Pediatric Nephrology. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1351–1357. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04555-x>
 13. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
 14. Raina R, Chakraborty R, Mawby I, Agarwal N, Sethi S, Forbes M. Critical analysis of acute kidney injury in pediatric COVID-19 patients in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(9):2627–2638. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05084-x>
 15. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E, Landman J, Kalantar-Zadeh K. Current Management of Patients With Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Rep.* 2019;4(9):1205–1218. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.001>
 16. Tramma D, Hatzistylanou M, Gerasimou G, Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(9):1525–1530. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2156-2>
 17. Fragkou PC, De Angelis G, Menchinelli G, Can F, Garcia F, Morfin-Sherpa F, Dimopoulou D, Mack E, de Salazar A, Grossi A, Lytras T, Skevaki C. ESCMID COVID-19 guidelines: diagnostic testing for SARS-CoV-2. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(6):812–822. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.011>
 18. Андрусов А.М., Томилиная Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ.* 2020;22(1):1–71. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71>
 19. Tsai JD, Lin CC, Yang SS. Diagnosis of pediatric urinary tract infections. *Urological Science.* 2016;27(3):131–134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urols.2016.10.001>
 20. van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(33):2577–2585. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv588>
 21. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(4):577–587. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3394-5>
 22. Кравченко А.Я., Концевая А.В., Будневский А.В., Черник Т.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и патология почек. *Профилактическая медицина.* 2022;25(3):92–97. <https://doi.org/10.17116/profmed20222503192>
 23. Kravchenko AY, Kontsevaya AV, Budnevsky AV, Chernik TA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and kidney disease. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(3):92–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20222503192>
 24. Widiasta A, Sribudiani Y, Nugrahapraja H, Hilmanto D, Sekarwana N, Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy. *Noncoding RNA Res.* 2020;5(4):153–166. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.09.001>
 25. Xiao G, Hu H, Wu F, Sha T, Zeng Z, Huang Q, Li H, Han J, Song W, Chen Z, Cai S. [Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2021;41(2):157–163. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.02.01>
 26. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, Guo Q, Sun X, Zhao D, Shen J, Zhang H, Liu H, Xia H, Tang J, Zhang K, Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502–505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета.
<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Pediatrics Department No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan.
<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>



Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста: одномоментное когортное исследование

И.А. Бавыкина¹✉, А.А. Бердников^{1,2}, А.А. Звягин¹, А.В. Кубышкина^{1,3}, С.В. Баранников¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», ул. Ломоносова, д. 114, г. Воронеж, 394087, Россия

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», Московский проспект, д. 151, г. Воронеж, 394066, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта имеют высокую распространенность среди детей раннего возраста и создают определенное бремя для амбулаторной медицинской службы. Причиной функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта может быть повышенная проницаемость кишечника. В настоящее время изучаются маркеры, характеризующие трансклеточный путь. В качестве маркера целостности слизистой кишечника служит интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) — цитозольный белок, который играет ключевую роль во внутриклеточном транспорте и метаболизме жирных кислот в энтероцитах и высвобождается при их гибели. **Цель исследования** — оценить диагностическое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, как маркера степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя. **Методы.** Проведено одномоментное когортное исследование 115 новорожденных, поступивших в отделения второго этапа выхаживания бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» из родовспомогательных учреждений Воронежской области в период с марта 2023 по май 2024 г., из них мальчиков $n = 72$, 62,6%; девочек $n = 43$, 37,4%. Дети разделены на две группы: первая — доношенные (гестационный возраст 37–41 неделя, $n = 80$); вторая — недоношенные (гестационный возраст 33–36 недель, $n = 35$). Возраст на момент исследования в группе доношенных составил 5,0 [4,0; 7,0] суток, недоношенных — 7,0 [4,0; 8,0] суток. Концентрацию I-FABP определяли однократно с использованием набора реагентов для иммуноферментного анализа Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Protein) ELISA на анализаторе «Multiskan Go». В зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде группы были разделены на подгруппы 1 А ($n = 39$) и 2 А ($n = 10$) без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, 1 Б ($n = 41$) и 2 Б ($n = 25$) с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки. Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Уровень циркулирующего I-FABP в неонатальный период у доношенных составил 1,130 [0,796–1,911] нг/мл, недоношенных — 1,134 [1,050–1,614] нг/мл и не зависел от характера вскармливания ($p > 0,05$). У доношенных младенцев, не имеющих гастроэнтерологических симптомов в неонатальном периоде, концентрация I-FABP составила 0,920 [0,695–1,160] нг/мл, у доношенных детей с гастроэнтерологической симптоматикой — 1,900 [0,965–2,564] нг/мл ($p < 0,001$). У недоношенных новорожденных отмечена аналогичная тенденция: уровень I-FABP у детей, не имеющих в клиническом статусе симптомов сниженной толерантности к энтеральной нагрузке, концентрация I-FABP составила 1,002 [0,867–1,073] нг/мл против 1,312 [1,102–1,972] нг/мл у детей, имеющих гастроэнтерологические симптомы ($p = 0,002$). Уровень I-FABP связан со степенью переносимости энтерального кормления: наиболее высокие значения отмечены у новорожденных, в клиническом статусе которых одномоментно присутствовали все 3 симптома, — 2,802 [1,641–3,402] нг/мл. **Заключение.** Циркулирующий I-FABP в неонатальный период не зависит от гестационного возраста, характера вскармливания и повышается у младенцев с гастроинтестинальными симптомами, что дает основание рассматривать I-FABP как биомаркер степени толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных. Дальнейшее изучение I-FABP может быть полезным в разработке инструментов для принятия решений в сложных клинических ситуациях, таких как старт и наращивание объемов энтерального питания у крайне незрелых новорожденных или после энтеральной паузы, в дифференциальной диагностике начальных стадий хирургической патологии желудочно-кишечного тракта у новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная проницаемость, I-FABP, новорожденные, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, энтероциты

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Баранников С.В. Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста: одномоментное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32 (1):39–51. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-39-51>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Баранников С.В., 2025

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия), протокол № 4 от 21.09.2020.

ВКЛАД АВТОРОВ: И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина, С. В. Баранников — разработка концепции и дизайна исследования; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, — сбор данных; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина — анализ и интерпретация результатов; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. В. Кубышкина, С. В. Баранников — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И. А. Бавыкина, А. А. Звягин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Бавыкина Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия. E-mail: i-bavikina@yandex.ru.

Получена: 31.05.2024 / Получена после доработки: 04.12.2024 / Принята к публикации 17.01.2025

Potential of intestinal fatty acid-binding protein in assessing enteral tolerance in neonates of different gestational ages: A cross-sectional cohort study

Irina A. Bavykina¹✉, Andrey A. Berdnikov^{1,2}, Aleksandr A. Zvyagin¹, Anastasiya V. Kubyshkina^{1,3}, Sergey V. Barannikov¹

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Lomonosova str., 114, Voronezh, 394087, Russia

³ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Moskovsky Prospect, 151, Voronezh, 394066, Russia

ABSTRACT

Background. Functional gastrointestinal disorders are highly prevalent among young children and pose a significant burden on outpatient healthcare services. Functional disorders of the gastrointestinal tract may be caused by increased intestinal permeability. Markers characterizing the transcellular pathway are currently being studied. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) serves as a marker of intestinal mucosal integrity, represents a cytosolic protein that plays a crucial role in intracellular transport and metabolism of fatty acids in enterocytes, and is released upon their death. **Objectives.** To evaluate the diagnostic value of the intestinal fatty acid-binding protein as a marker for enteral tolerance in neonates with gestational ages ranging from 33 to 41 weeks. **Methods.** A cross-sectional cohort study involved 115 newborns admitted to the second-stage care units of Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 from maternity facilities in Voronezh Oblast between March 2023 and May 2024. The cohort included boys $n = 72$, 62.6%; girls $n = 43$, 37.4%. The participants were divided into two groups: Group 1 consisted of term neonates (gestational age 37–41 weeks, $n = 80$), while Group 2 included preterm neonates (gestational age 33–36 weeks, $n = 35$). The age of term patients accounted for 5.0 [4.0; 7.0] days, while the age of preterm neonates was 7.0 [4.0; 8.0] days. I-FABP concentration was measured once using the Human IFABP/FABP2 ELISA kit on a Multiskan Go analyzer. Based on the presence of symptoms indicating impaired enteral tolerance during the neonatal period, the groups were further subdivided into Subgroups 1A ($n = 39$) and 2A ($n = 10$) without symptoms of reduced enteral tolerance, 1B ($n = 41$) and 2B ($n = 25$) with symptoms of reduced enteral tolerance. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.3.2 (Stattech, Russia). The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The circulating intestinal fatty acid-binding protein level in term neonates accounted for 1.130 [0.796–1.911] ng/ml, while in preterm neonates, it was 1.134 [1.050–1.614] ng/ml, showing no dependence on the type of feeding ($p > 0.05$). In term newborns without gastroenterological symptoms in the neonatal period, the concentration of I-FABP amounted to 0.920 [0.695–1.160] ng/ml, compared to 1.900 [0.965–2.564] ng/ml in those with gastrointestinal symptoms, ($p < 0.001$). A similar tendency was observed in preterm neonates: those without clinical signs of reduced enteral tolerance had an I-FABP concentration of 1.002 [0.867 to 1.073] ng/mL versus 1.312 [1.102 to 1.972] ng/mL in neonates with gastroenterological symptoms ($p = 0.002$). The level of intestinal fatty acid-binding protein was associated with the degree of enteral tolerance: the highest values were noted in newborns with all three symptoms, measuring 2.802 [1.641–3.402] ng/ml. **Conclusion.** Circulating intestinal fatty acid-binding protein during the neonatal period is independent of gestational age and feeding type but increases in neonates with gastrointestinal symptoms, suggesting that intestinal fatty acid-binding protein may serve as a biomarker for assessing enteral tolerance in neonates. Further investigation of intestinal fatty acid-binding protein may contribute to the development of decision-making tools for complex clinical situations, including the initiation and expansion of enteral nutrition in extremely preterm neonates or following an enteral pause, as well as in the differential diagnosis of early stages of surgical gastrointestinal pathology in newborns.

KEYWORDS: intestinal permeability, intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP, neonates, newborns, gastrointestinal functional disorders, enterocytes

FOR CITATION: Bavykina I.A., Berdnikov A.A., Zvyagin A.A., Kubyshkina A.V., Barannikov S.V. Potential of intestinal fatty acid-binding protein in assessing enteral tolerance in neonates of different gestational all ages: A cross-sectional cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):39–51. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-39-51>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia), Minutes No. 4 of September 21, 2020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.A. Zvyagin, A.V. Kubyshkina, S.V. Barannikov — concept statement and contribution to the scientific layout; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, — data collection; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.A. Zvyagin, A.V. Kubyshkina — analysis and interpretation of the results; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.V. Kubyshkina, S.V. Barannikov — literature review, statistical analysis; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov — drafting the manuscript and preparing its final version; I.A. Bavykina, A.A. Zvyagin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Irina A. Bavykina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Russia. Address: Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Received: 31.05.2024 / **Revised:** 04.12.2024 / **Accepted:** 17.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Множество пренатальных и неонатальных факторов являются предикторами состояния здоровья у ребенка. Течение беременности, наличие острых и хронических заболеваний у будущей матери, срок и вид родоразрешения, время прикладывания к груди, характер вскармливания и целый ряд других обстоятельств оказывают влияние на формирование органов и систем новорожденного [1, 2]. Преждевременные роды и сокращение срока гестации приводят к нарушению процессов созревания плода, что влечет за собой не только развитие заболеваний в неонатальном периоде, но и более выраженное течение патологий в первые годы жизни [3–5].

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют высокую распространенность среди детей раннего возраста. По данным S.G. Robin с соавт. [6] они отмечаются у 24,7% детей в возрасте от 0 до 3 лет в соответствии с IV Римскими критериями, а в первые месяцы жизни доля детей с функциональными расстройствами ЖКТ (ФР ЖКТ) достигает 70–75% [7, 8]. Метаанализ, проведенный группой исследователей под руководством Y. Vandenplas [9], демонстрирует широкий диапазон частоты ФР ЖКТ у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев: от 2 до 73% — младенческие колики (30 исследований), от 3 до 87% — срыгивания (12 исследований) и от 0,1 до 39% — функциональные запоры (8 исследований), доля функциональной диареи и дисхезии стабильно была ниже 10%.

Патогенез функциональных нарушений ЖКТ остается до конца не ясным. Существуют различные гипотезы, объясняющие данное состояние: возрастные особенности ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, аномальная перистальтика, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, психосоциальные факторы, нарушение регуляции оси «кишечник — мозг» [10]. По мнению некоторых авторов причиной может быть и феномен «дырявой кишки» — повышенная проницаемость кишечника [11].

Кишечный барьер регулирует перемещение интестинального содержимого — микро- и макронутриентов, антигенов, бактерий между эпителиальными клетками (парацеллюлярный путь) либо через клетки (трансклеточный путь) в подлежащую слизистую оболочку [12], а функциональная состоятельность этих путей определяет проницаемость кишечника. Активно изучающийся маркер, характеризующий трансклеточный путь, интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), — цитозольный белок, который играет ключевую роль во внутриклеточном транспорте и метаболизме жирных кислот в энтероцитах и высвобождается при их гибели, что дает основание рассматривать I-FABP как маркер целостности слизистой кишечника [13, 14]. В физиологическом состоянии I-FABP обнаруживается в сыворотке крови в минимальной концентрации (57–310 пг/мл), следовательно, увеличение циркулирующего I-FABP может отражать степень повреждения кишечного эпителия [15]. Опубликованные в 2016 году результаты метаанализа [16] демонстрируют значительный диагностический потенциал повышенного содержания I-FABP у пациентов с острой ишемией кишечника (AUC 0,86, Se 0,80, Sp 0,85). Результаты другого метаанализа демонстрируют умеренную чувствительность (Se 64%), высокую специфичность (Sp 91%) I-FABP у новорожденных с некротизирующим энтероколитом (НЭК) при значении AUC SROC равном 0,87, что позволяет рассматривать I-FABP как кандидата в биомаркеры НЭК [17]. Также свою эффективность не только как диагностического, но и прогностического маркера I-FABP показал у новорожденных с НЭК [18, 19]. В исследовании S. Soufal и соавт. [19] выявлено повышение уровня I-FABP за 6 часов до клинической манифестации НЭК. Значимая корреляционная связь уровня I-FABP в сыворотке крови с морфологическими изменениями кишечной стенки продемонстрирована в исследовании, включившем детей с белок-индуцированной энтеропатией [20]. Таким образом,

имеющиеся литературные данные позволяют рассматривать I-FABP как перспективный неинвазивный биомаркер состояния энтероцитов кишечной стенки.

Гастроинтестинальные симптомы — наиболее частая причина дискомфорта, боли и плача у детей первых месяцев. Долгосрочное влияние ФР ЖКТ, возникших в младенчестве, подтверждается в ряде исследований развитием ФР ЖКТ в более старшем возрасте и у взрослых [21, 22]. Также в публикациях последних лет приводятся данные о связи «кишечной» боли в раннем возрасте с формированием хронического болевого синдрома у школьников [23].

Функциональные нарушения ЖКТ у младенцев и детей раннего возраста создают определенное бремя для амбулаторной медицинской службы: они составляют до 50 % причин обращения к детским гастроэнтерологам [24], приводят к значительному снижению качества жизни семей, осуществляющих уход за грудными детьми, и являются причиной чрезмерного волнения родителей, повторных анализов, обследований и врачебных консультаций [10]. Понимание многогранности влияния функциональных нарушений ЖКТ на качество жизни, здоровье и развитие ребенка определяет исследовательский интерес к данной теме, диктует поиск «клинических инструментов», позволяющих определить природу гастроинтестинальной симптоматики у конкретного ребенка с целью оптимизации плана питания, ранних терапевтических и профилактических подходов.

Цель исследования — оценить диагностическое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, как маркера степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное когортное исследование 115 новорожденных.

Условия проведения

Исследование проведено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (БУЗ ВО «ВОДКБ № 1»). Анализировался уровень I-FABP в сыворотке крови, гестационный возраст, характер вскармливания новорожденных, поступивших в отделения второго этапа выхаживания БУЗ ВО «ВОДКБ № 1» из родовспомогательных учреждений Воронежской области в период с 03.2023 по 05.2024.

Критерии соответствия

Критерии включения

Гестационный возраст 33–41 неделя. Возраст на момент забора крови до 10 суток. Информированное согласие законного представителя на участие в исследовании.

Критерии не включения

Установленный диагноз «дисахаридазная недостаточность» или другая форма энтеропатий; хирургическая патология и врожденные пороки развития ЖКТ, сопутствующие генетические синдромы.

Критерии исключения

Отсутствие доступного для анализа результата исследования I-FABP. Отказ законных представителей ребенка продолжать исследование;

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В базу данных исследования была внесена информация о сроке гестации, характере вскармливания в неонатальном периоде, зафиксированная в медицинской документации и дополненная данными, полученными в ходе сбора анамнеза, пол детей, постнатальный возраст на момент забора крови на исследование, результаты определения уровня I-FABP в сыворотке крови.

Подбор участников в группы

Общая когорта исследования включила 115 новорожденных и была разделена на 2 группы в зависимости от гестационного срока: 1-я группа — доношенные дети (гестационный возраст (ГВ) 37–41 нед., Ме 39,0 [38,0; 40,0] нед.), $n = 80$, 2-я группа — недоношенные дети (ГВ 33–36 нед., 35,0 [34,5; 36,0] нед.), $n = 35$. В зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде группы были разделены на подгруппы 1 А ($n = 39$) и 2 А ($n = 10$) — без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, 1 Б ($n = 41$) и 2 Б ($n = 25$) — с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Уровень концентрации I-FABP нг/мл в сыворотке крови у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя в зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде.

Дополнительные показатели исследования

Характер вскармливания, частота симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в зависимости от гестационного срока и характера вскармливания.

Методы измерения целевых показателей

У каждого ребенка исследован уровень I-FABP в сыворотке крови. Забор крови на исследование проводили из периферических вен утром натощак в пробирки «Vacuette» с красной крышкой («Greiner bio-one», Австрия). Лабораторные исследования выполнены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Для определения уровня I-FABP использовали набор реагентов для иммуноферментного анализа Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Protein) ELISA Kit (компания-производитель «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd» (Fine Test), Китай). Исследования проведены на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Симптомы нарушения толерантности к энтеральной нагрузке определялись при стандартном общем осмотре новорожденных, а также в процессе сбора анамнеза.

Данные о сроке гестации, характере вскармливания получены из медицинской документации и в ходе беседы с законными представителями детей.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Наиболее значимыми конфаундерами в исследовании выступают гестационный возраст и антропометрические характеристики при рождении. Проблема их потенциального искажающего влияния на концентрацию I-FABP у новорожденных решена в дизайне исследования, предусматривающем деление общей когорты на 2 группы: доношенные новорожденные (ГВ 37–41 неделя) и недоношенные новорожденные (ГВ 33–36 недель) с последующей оценкой концентрации биомаркера в зависимости от степени переносимости энтерального кормления внутри групп. Остальные факторы, потенциально приводящие к ошибке конфаундинга (пол, постнатальный возраст, характер родоразрешения), сопоставимы в группах исследования.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «СтатТех», Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения, количественные данные описаны с помощью непараметрической статистики (Me [Q_1 – Q_3]). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнено с помощью *U*-критерия Манна — Уитни, трех и более групп — критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, если ожидаемое число наблюдений принимало значения менее 5 более чем в 20 % ячеек. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Согласно протоколу исследования критериям включения соответствовали 115 новорожденных, которые составили общую когорту исследования, в окончательный анализ вошли показатели 115 детей (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Итоговая выборка исследования составила 115 детей, из них мальчиков было 72 чел. (62,6%), девочек 43 чел. (37,4%). Группы сопоставимы по полу, характеру родоразрешения, перинатальным факторам риска, статистически значимы различия в оценке по шкале Апгар и антропометрическим показателям при рождении, что закономерно при делении детей на группы по признаку гестационного возраста (табл. 1).

Возраст на момент забора крови для исследования в 1-й группе составил 5,0 [4,0; 7,0] суток, во 2-й группе — 7,0 [4,0; 8,0] суток. Новорожденные, включенные в исследование, не нуждались в проведении парентерального питания, не имели установленного диагноза «дисахаридазная недостаточность» или других форм энтеропатий. У всех детей был стул со следующими характеристиками по шкале Беккали (баллы): количество — 2–3, консистенция — 2–3, цвет — 2–5. Характеристика пациентов в подгруппах исследования приведена в таблицах 2 и 3.

Основные результаты исследования

В общей когорте пациентов, включенных в исследование ($n = 115$), медиана концентрации I-FABP в неонатальный период составила 1,134 [0,854; 1,846] нг/мл. Далее проведен сравнительный анализ концентрации интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей групп исследования. Установлено, что у доношенных новорожденных уровень концентрации I-FABP достигал 1,130 [0,796–1,911] нг/мл, что сопоставимо со значениями у детей, рожденных преждевременно на сроке гестации 33–36 недель (1,134 [1,050–1,614] нг/мл). Статистически значимых различий между доношенными и недоношенными новорожденными в отношении концентрации циркулирующего I-FABP в неонатальном периоде не выявлено ($U = 1273$, $p = 0,440$).

С учетом значительных морфофункциональных различий преждевременно рожденных детей и детей, рожденных в срок, дизайн исследования предусматривает анализ концентрации I-FABP внутри групп. Подгруппы сформированы на основании общего клинического осмотра детей и оценки степени переносимости энтерального кормления. В подгруппы 1 А и 2 А вошли дети, не имеющие в неонатальный период симптомов сниженной толерантности к энтеральной нагрузке; в подгруппы 1 Б и 2 Б вошли дети, в клиническом статусе которых отмечены симптомы сниженной переносимости энтерального кормления, а именно: вздутие живота, срыгивание, слизь в стуле. Подгруппы 1 А и 1 Б сопоставимы по полу, сроку гестации, постнатальному возрасту, в котором был осуществлен забор крови на исследование, антропометрическим характеристикам при рождении, оценке по шкале Апгар, характеру родоразрешения и перинатальным факторам риска (табл. 2). Подгруппы 2 А и 2 Б сопоставимы по факторам, потенциально приводящим к ошибке конфаундинга, за исключением оценки по шкале Апгар на 5-й минуте (табл. 3). Результаты сравнительного анализа уровня концентрации сыровоточного интестинального белка, связывающего жирные кислоты, внутри групп представлены на рисунках 2 и 3.

Сравнительный анализ в подгруппах показал, что у новорожденных со сниженной переносимостью энтерального кормления в неонатальном периоде зарегистрирована более высокая концентрация I-FABP. Медиана концентрации I-FABP у новорожденных из подгруппы 1 Б, включившей доношенных детей со сниженной переносимостью энтерального кормления, составила 1,900 [0,965–2,564] нг/мл против 0,920 [0,695–1,160] нг/мл у детей из подгруппы 1 А, различия были статистически значимыми ($U = 344$,



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: Блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ГВ — гестационный возраст; I-FABP — интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).

Fig. 1. Research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ГВ — gestational age; I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

$p < 0,001$). Анализ в подгруппах недоношенных детей показал наличие аналогичной тенденции: медиана концентрации I-FABP выше у недоношенных новорожденных, имеющих гастроинтестинальные симптомы (подгруппа 2 Б) и составила 1,312 [1,102–1,972] нг/мл против 1,002 [0,867–1,073] нг/мл в подгруппе 2 А ($U = 42$, $p = 0,002$).

Учитывая данные, демонстрирующие отсутствие влияния со стороны гестационного возраста на концентра-

цию I-FABP, в общей когорте исследования проведена оценка медианы концентрации I-FABP у детей в зависимости от переносимости энтерального кормления в неонатальном периоде. Установлено, что в общей выборке исследования у новорожденных с клиническими признаками сниженной переносимости энтеральной нагрузки медиана концентрации I-FABP значимо выше и составляет 1,542 [1,099–2,526] нг/мл по сравнению с детьми без га-

Таблица 1. Характеристика групп исследования
Table 1. Characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа (n = 80)	2-я группа (n = 35)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	39,0 [38,0; 40,0]	35,0 [34,50; 36,0]	<0,001*
Возраст (сут.), Ме [IQR]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0 [4,0; 8,0]	0,117
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,514
Роды по счету, Ме [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,374
Кесарево сечение, абс. (%)	29 (36,3)	14 (40,0)	0,702
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	51 (63,7)	21 (60,0)	
Девочки, абс. (%)	32 (40,0)	11 (31,4)	0,382
Мальчики, абс. (%)	48 (60,0)	24 (68,6)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	3450,0 [3075,0; 3705,0]	2600,0 [2195,0; 2855,0]	<0,001*
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	53,0 [52,0; 55,0]	49,0 [47,0; 51,0]	<0,001*
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	35,0 [34,0; 35,5]	33,0 [31,0; 33,0]	<0,001*
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,0; 7,0]	<0,001*
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]	<0,001*

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.
Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

Таблица 2. Характеристика детей 1-й группы исследования
Table 2. Characteristics of children in Group 1

Показатель	Подгруппа 1 А (n = 39)	Подгруппа 1 Б (n = 41)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	39,0 [38,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]	0,745
Возраст (сут.), Ме [IQR]	4,00 [3,0; 6,0]	6,00 [4,0; 7,0]	0,127
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,426
Роды по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,905
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	24 (61,5)	27 (65,9)	0,688
Кесарево сечение, абс. (%)	15 (38,5)	14 (34,1)	
Девочки, абс. (%)	14 (35,9)	18 (43,9)	0,456
Мальчики, абс. (%)	25 (64,1)	23 (56,1)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	3500,0 [3090,0; 3715,0]	3395,0 [3037,5; 3672,5]	0,407
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	53,0 [52,0; 55,0]	53,0 [51,75; 55,0]	0,674
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	35,0 [34,0; 36,0]	35,0 [34,0; 35,0]	0,447
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,028
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 9,0]	0,415

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.
Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

строэнтерологических симптомов — 0,973 [0,697–1,131] нг/мл ($U = 682$, $p < 0,001$).

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что содержание I-FABP в сыворотке крови возрастает не только при наличии гастроинтестинальных симптомов, но и по мере утяжеления степени intolerance к энтеральной нагрузке. Динамика изменений концентрации I-FABP в зависимости от переносимости кормления сопоставима у доношенных новорожденных и младенцев, рожденных преждевременно, поэтому влияние степени переносимости энтерального питания на содержание I-FABP в сыворотке крови также анализировалось в общей когорте исследования. Установлено, что максимально высокие значения I-FABP регистрируются у детей, имеющих в клиническом статусе соче-

тание трех гастроинтестинальных симптомов (табл. 4). Апостериорные сравнения демонстрируют наличие статистически значимых различий при сопоставлении значений I-FABP у детей с различным количеством симптомов по сравнению с детьми без гастроинтестинальной симптоматики.

Взаимосвязь между количеством симптомов и уровнем I-FABP у новорожденных описывается коэффициентом ранговой корреляции Спирмена, равном 0,567 ($p < 0,001$), что соответствует прямой, заметной по классификации Чеддока, тесноте связи между показателями.

Учитывая полученные данные об отсутствии влияния со стороны гестационного возраста на I-FABP, анализ концентрации биомаркера в зависимости от субстрата для энтерального кормления у новорожденных проведен

Таблица 3. Характеристика детей 2-й группы исследования

Table 3. Characteristics of children in Group 2

Показатель	Подгруппа 2 А (n = 10)	Подгруппа 2 Б (n = 25)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	35,0 [34,25;35,0]	35,0 [35,0; 36,0]	0,51
Возраст (сут.), Ме [IQR]	8,0 [4,75; 8,0]	7,0 [4,0; 8,0]	0,268
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,762
Роды по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,931
Кесарево сечение, абс. (%)	2 (20,0)	12 (48,0)	0,252
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	8 (80,0)	13 (52,0)	
Девочки, абс. (%)	5 (50,0)	6 (24,0)	0,227
Мальчики, абс. (%)	5 (50,0)	19 (76,0)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	2370,0 [2025,0; 2667,5]	2740,0 [2400,0; 2880,0]	0,258
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	47,0 [47,0; 48,75]	53,0 [47,0; 51,0]	0,232
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	32,5 [31,25;33,0]	33,0 [31,0; 33,0]	0,791
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,410
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	8,0 [7,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]	0,017*

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

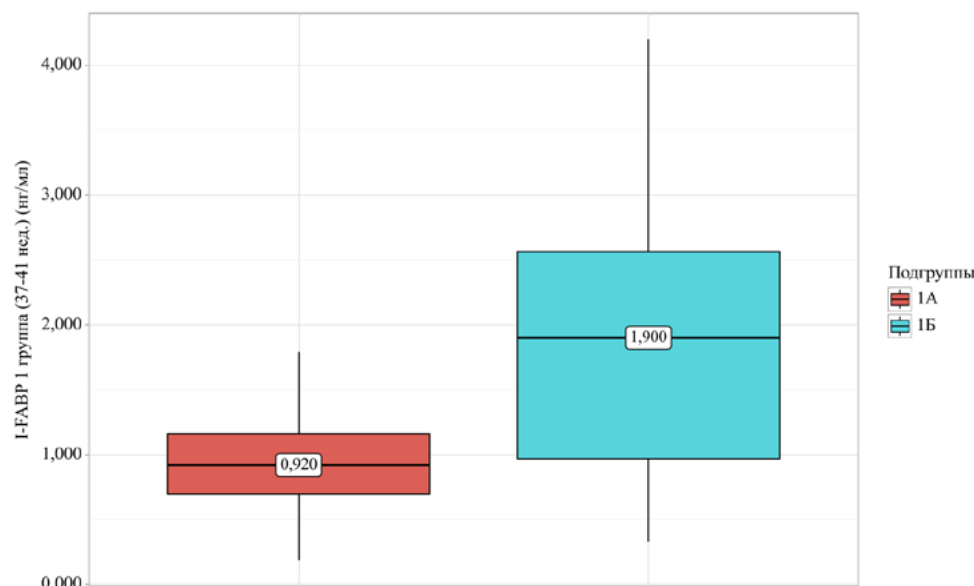


Рис. 2. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в подгруппах 1 А и 1 Б

Примечания: рисунок выполнен авторами; подгруппа 1 А — доношенные дети без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, подгруппа 1 Б — доношенные дети с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.

Fig. 2. Levels of intestinal fatty acid-binding protein in Subgroups 1A and 1B

Notes: the drawing was made by the authors; Subgroup 1A — term neonates without symptoms of reduced enteral tolerance, Subgroup 1B — term neonates with symptoms of reduced enteral tolerance.

в общей когорте исследования. Результаты анализа концентрации I-FABP у детей, находящихся на различных типах вскармливания в неонатальном периоде, представлены в таблице 5.

Исходя из результатов, представленных в таблице 5, можно заключить, что характер вскармливания не оказывал влияния на уровень I-FABP в неонатальном периоде у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя.

Дополнительные результаты исследования

Установлена следующая характеристика энтерального вскармливания в группах исследования. Среди доношен-

ных новорожденных на исключительно грудном вскармливании находился 21,2% ($n = 17$) детей, смешанном — 72,5% ($n = 58$), искусственном — 6,2% ($n = 5$). Среди детей, рожденных преждевременно, лишь 8,6% ($n = 3$) получали исключительно грудное вскармливание, 57,1% ($n = 20$) детей получали докорм адаптированной молочной смесью и 34,3% ($n = 12$) с рождения находились на искусственном вскармливании.

В 1-й группе исследования гастроэнтерологические симптомы зарегистрированы у каждого второго ребенка (51,25%, $n = 41$), у половины из них (51,2%, $n = 21$) в кли-

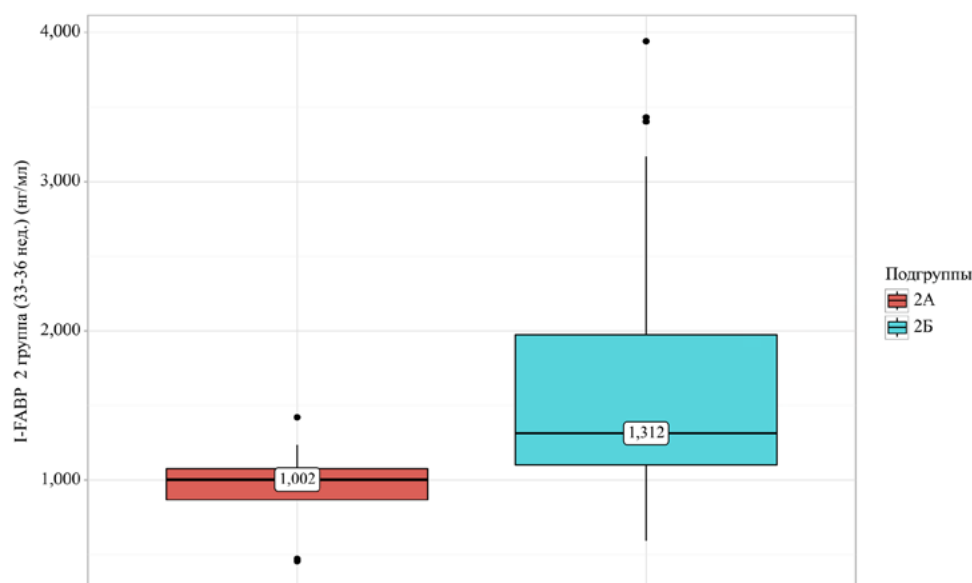


Рис. 3. Уровень кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в подгруппах 2 А и 2 Б

Примечания: рисунок выполнен авторами; подгруппа 2 А — недоношенные дети без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, подгруппа 2 Б — недоношенные дети с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.

Fig. 3. Levels of intestinal fatty acid-binding protein in Subgroups 2A and 2B

Notes: the drawing was made by the authors; Subgroup 2A — preterm neonates without symptoms of reduced enteral tolerance, Subgroup 2B — preterm neonates with symptoms of reduced enteral tolerance.

Таблица 4. Концентрация кишечного белка, связывающего жирные кислоты, у новорожденных с различным количеством гастроэнтерологических симптомов в неонатальный период

Table 4. Concentration of intestinal fatty acid-binding protein in neonates with varying gastroenterological symptoms in the neonatal period

Количество симптомов	Концентрация I-FABP Ме [Q_1 – Q_3], нг/мл	Количество детей, n	Значение статистического критерия Краскела — Уоллиса, H	Уровень значимости, p
Нет симптомов	0,973 [0,697; 1,131]	49	37,042	$p < 0,001^*$ $p_{1 \text{ симптом} - \text{нет симптомов}} = 0,010$ $p_{2 \text{ симптома} - \text{нет симптомов}} < 0,001$ $p_{3 \text{ симптома} - \text{нет симптомов}} < 0,001$ $p_{2 \text{ симптома} - 1 \text{ симптом}} = 0,046$ $p_{3 \text{ симптома} - 1 \text{ симптом}} = 0,046$
1 симптом	1,151 [0,890; 1,952]	36		
2 симптома	1,972 [1,279; 2,494]	21		
3 симптома	2,802 [1,641; 3,402]	9		

Примечания: таблица составлена авторами; * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Сокращение: I-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).

Notes: compiled by the authors; *differences are considered statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviation: I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

Таблица 5. Уровень кишечного белка, связывающего жирные кислоты у обследованных новорожденных в зависимости от типа вскармливания

Table 5. Level of intestinal fatty acid-binding protein in examined newborns based on feeding type

Тип вскармливания	Концентрация I-FABP, Ме [Q_1 – Q_3], нг/мл	Количество детей, n	Значение статистического критерия Краскела — Уоллиса, H	Уровень значимости, p
Искусственное	1,234 [0,873; 1,641]	17	0,724	0,696
Грудное	1,181 [0,978; 1,911]	20		
Смешанное	1,121 [0,819; 1,710]	78		

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: I-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).

Note: compiled by the authors. Abbreviation: I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

ническом статусе отмечен 1 симптом, у 36,6% ($n = 15$) детей наблюдалось 2 симптома, у 12,2% ($n = 5$) выявлены все 3 симптома. Ниже приводим частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке у пациентов 1-й группы: вздутие живота диагностировано у 28,7% ($n = 23$), срыгивания отмечались у каждого третьего пациента (32,5%, $n = 26$), слизь в стуле обнаруживалась у 21,2% ($n = 17$) обследуемых.

Во 2-й группе желудочно-кишечные симптомы наблюдались чаще, чем у доношенных новорожденных, и отмечены у 71,4% ($n = 25$) детей, из них у 60% ($n = 15$) в клиническом статусе зарегистрирован 1 симптом, каждый четвертый пациент (24%, $n = 6$) имел 2 симптома и у 16% ($n = 4$) недоношенных детей выявлено 3 симптома. Во 2-й группе исследования зарегистрирована следующая частота симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки: вздутие живота установлено у 40,0% ($n = 14$) пациентов, аналогичные данные получены в отношении жалоб на срыгивание (40%, $n = 14$), слизь в стуле установлена в 31,4% ($n = 11$) случаев. Структура гастроэнтерологических жалоб также демонстрирует несколько более высокую частоту встречаемости конкретных клинических симптомов у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными детьми.

Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у новорожденных 1-й группы, получающих различные типы энтерального вскармливания: 11,8% ($n = 2$), находящихся на исключительно грудном вскармливании, имели в клиническом статусе синдром срыгиваний, 29,4% ($n = 5$) — метеоризм, 17,6% ($n = 3$) — слизь в стуле. Дети 1-й группы, получающие докорм адаптированной молочной смесью, имели следующую частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке: синдром срыгиваний — 37,9% ($n = 22$), вздутие живота 27,6% ($n = 16$), слизь в стуле — 22,4% ($n = 13$). Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у доношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании с рождения: синдром срыгиваний — 40,0% ($n = 2$), вздутие живота 40,0% ($n = 2$), слизь в стуле — 20,0% ($n = 1$).

Отмечена следующая частота симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных 2-й группы, находящихся на различных типах вскармливания: 33,3% ($n = 1$), получающих исключительно грудное вскармливание, имели в клиническом статусе синдром срыгиваний, 66,7% ($n = 2$) — метеоризм, 33,3% ($n = 1$) — слизь в стуле. Дети 2-й группы, получающие докорм адаптированной молочной смесью, имели следующую частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке: синдром срыгиваний — 45% ($n = 9$), вздутие живота 45% ($n = 9$), слизь в стуле — 30% ($n = 6$). Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании с рождения: синдром срыгиваний — 33,3% ($n = 4$), вздутие живота 25,0% ($n = 3$), слизь в стуле — 33,3% ($n = 4$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Целью исследования было определение уровня I-FABP у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя, а также связи концентрации I-FABP с гастроинтестинальными симптомами и характером вскармливания в неонатальном периоде. Уровень I-FABP возрастает при присутствии в клиническом статусе симптомов нарушения переносимости энтерального кормления, но не связан с гестационным возрастом и характером вскармливания новорожденных.

Ограничения исследования

Важным считаем обозначить существующие ограничения исследования, которые связаны с размером выборки и контингентом детей, не включившим новорожденных с гестационным возрастом менее 33 недель, а также применением наборов реагентов для определения уровня I-FABP, используемых только в научных целях, и отсутствием в этой связи референсных значений при интерпретации результатов исследования.

Интерпретация результатов исследования

В ходе исследования установлено, что уровень I-FABP в неонатальный период сопоставим в группах исследования и не зависит от гестационного возраста и характера вскармливания. Результаты проведенного исследования указывают на связь гастроинтестинальных симптомов и повышенного уровня I-FABP в неонатальном периоде. Уровень I-FABP статистически значимо выше у новорожденных, имеющих симптомы сниженной переносимости энтеральной нагрузки (вздутие живота, срыгивания, слизь в стуле), и повышается в 2,1 и 1,3 раза в подгруппах доношенных и недоношенных новорожденных с гастроэнтерологическими симптомами.

Опираясь на выявленную закономерность, можно предположить, что в патогенезе нарушений толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде лежат изменения кишечной проницаемости, связанные с трансцеллюлярным путем. Отметим односторонность изменений циркулирующего I-FABP у новорожденных с различным гестационным возрастом: повышение концентрации сывороточного I-FABP в равной степени характерно для доношенных и недоношенных новорожденных, имеющих симптомы снижения толерантности к энтеральной нагрузке. Вышеизложенное позволяет рассматривать I-FABP как перспективный маркер состояния кишечного барьера у младенцев вне зависимости от гестационной зрелости.

Полученные нами результаты, демонстрирующие отсутствие статистически значимых различий по содержанию I-FABP в сыворотке крови у доношенных и недоношенных с гестационным возрастом 33–36 недель, согласуются с выводами, к которым приходят в своей работе D. R. Shores et al. [25]. Несмотря на то что авторами установлены статистически значимые различия по уровню I-FABP ($p = 0,039$) в аспекте гестационной зрелости, значимость обнаруженных закономерностей недостаточно велика, чтобы делать вывод о влиянии гестаци-

онного возраста на уровень I-FABP. Авторы приходят к выводу, что на первой неделе жизни для новорожденных независимо от их срока гестации характерны низкие значения I-FABP. Медиана уровня I-FABP варьировала от 0,01 до 0,86 нг/мл, что несколько ниже полученных нами значений. Данные различия могут быть связаны с постнатальным возрастом, на котором производился забор крови для исследования, характеристиками пациентов и размерами групп, что требует дальнейшего уточнения в более расширенных исследованиях включающих большее количество исследуемых разных возрастных групп и может быть перспективным для разработки нормативных значений I-FABP.

В современной литературе встречаются исследования, демонстрирующие значительное увеличение концентрации I-FABP у новорожденных по мере прогрессирования патологического процесса в кишечнике — уровень I-FABPкратно возрастает в соответствии со стадией НЭК по Bell [17, 18].

В общей когорте исследования удалось выявить увеличение циркулирующего I-FABP, связанное с количеством симптомов, имеющихся у новорожденных: установлено, что значение I-FABP в 2,4 раза выше у новорожденных, в клиническом статусе которых есть сочетание трех симптомов одновременно, по сравнению со значениями у детей, имеющих изолированный симптом (табл. 4).

Важным считаем отметить, что в исследование вошли новорожденные, не имеющие тяжелых заболеваний ЖКТ, и выявленные в этой группе закономерности позволяют рассматривать I-FABP не только как эффективный маркер

интестинальной недостаточности, но и как маркер минимальных изменений кишечной проницаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующий I-FABP в неонатальный период не зависит от гестационного возраста, характера вскармливания и повышается у младенцев с гастроинтестинальными симптомами, что дает основание рассматривать I-FABP как перспективный биомаркер степени толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных независимо от их гестационной зрелости и субстрата для кормления. Отдельно отметим, что колебания концентрации I-FABP отражают степень гастроэнтерологических нарушений у новорожденных: наиболее высокие значения биомаркера зарегистрированы у младенцев, имеющих в клиническом статусе сочетание трех гастроинтестинальных симптомов. Учитывая полученные результаты и физиологическую роль I-FABP — цитозольного белка, регулирующего внутриклеточный транспорт жирных кислот, можно предположить, что патогенез сниженной толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя реализуется через трансклеточный путь кишечной проницаемости. Дальнейшее изучение I-FABP в качестве маркера состояния кишечной стенки у новорожденных может быть полезным в разработке инструментов для принятия решений в сложных клинических ситуациях, таких как старт и наращивание объемов энтерального питания у крайне незрелых младенцев или после энтеральной паузы, в дифференциальной диагностике начальных стадий хирургической патологии ЖКТ у новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Eisfeld H, Glimm AM, Burmester GR, Ohrndorf S, Backhaus M. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(4):299–306. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1849788>
2. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>
3. Huang X, Xiang H, Bao J, Zhu J, Chen J, Zhou P, Zhou T, Xu Z. The effects of intrauterine growth on physical and intellectual development of one-year-old infants: a study on monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2125300. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2125300>
4. Kim SY, Kim EK, Song H, Cheon JE, Kim BN, Kim HS, Shin SH. Association of Brain Microstructure and Functional Connectivity With Cognitive Outcomes and Postnatal Growth Among Early School-Aged Children Born With Extremely Low Birth Weight. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e230198. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0198>
5. Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н. Динамика уровня белка плотных контактов энтероцитов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(6):59–65. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65>
Bavykina IA, Berdnikov AA, Zvyagin AA, Kubysheina AV, Antakova LN. Dynamics of Claudin-2 tight junction protein levels in enterocytes of infants during the first months of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(6):59–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65>
6. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Shulman RJ, Hyams JS, Palsson O, van Tilburg MAL. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.012>
7. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, Lifschitz C, Lionetti P, Orel R, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Ruemmele FM, Salvatore S, Shamir R, Schäppi M, Staiano A, Szajewska H, Thapar N, Wilschanski M. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244–252. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>
8. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
9. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, Harb T, Hegar B, Lifschitz C, Ludwig T, Miqdady M, de Moraes MB, Osatakul S, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Thapar N. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>
10. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):150–161. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>
Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotskiy VF, Tyazheva AA, Faizullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroen-

- terologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(4): 150–161 (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>
11. Giorgio V, Margiotta G, Stella G, Di Cicco F, Leoni C, Proli F, Zampino G, Gasbarrini A, Onesimo R. Intestinal Permeability in Children with Functional Gastrointestinal Disorders: The Effects of Diet. *Nutrients.* 2022;14(8):1578. <https://doi.org/10.3390/nu14081578>
 12. Schoultz I, Keita AV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>
 13. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: кишечные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):155–160. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>
Khavkin AI, Novikova VP, Shapovalova NS. Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):155–160 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>
 14. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Насташева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):29–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>
Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastaushcheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a promising marker of small intestine permeability. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020;65(6):29–33 (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>
 15. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients. *World J Surg.* 2017;41(12):3120–3127. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4124-2>
 16. Sun DL, Cen YY, Li SM, Li WM, Lu QP, Xu PY. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(1):34371. <https://doi.org/10.1038/srep34371>
 17. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr.* 2016;83(12–13):1410–1419. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2144-9>
 18. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, при некротизирующем энтероколите новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):13–16. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-13-16>
 19. Kim LV, Zhelev VA, Slizovsky GV. Diagnostic value of fatty acid-binding protein in newborns with necrotizing enterocolitis. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):13–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-13-16>
 20. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Frybova B, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>
 21. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н., Зернова Е.С. Клиническая и диагностическая значимость кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):58–63. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63>
Prihodchenko NG, Shumatova TA, Nee AN, Zernova ES. Clinical and diagnostic significance of the intestinal fraction of fatty acid binding protein in children with protein-induced enteropathy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(4):58–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63>
 22. Walker LS, Sherman AL, Bruehl S, Garber J, Smith CA. Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain.* 2012;153(9):1798–1806. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.026>
 23. Horst S, Shelby G, Anderson J, Acra S, Polk DB, Saville BR, Garber J, Walker LS. Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2026–2032. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.034>
 24. Pavlova M, Noel M, Orr SL, Walker A, Madigan S, McDonald SW, Tough SC, Birnie KA. Early childhood risk factors for later onset of pediatric chronic pain: a multi-method longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):508. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04951-4>
 25. Boron AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(21):3915–3927. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3915>
 26. Shores DR, Fundora J, Go M, Shakeel F, Brooks S, Alaish SM, Yang J, Sodhi CP, Hackam DJ, Everett A. Normative values for circulating intestinal fatty acid binding protein and calprotectin across gestational ages. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02142-5>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бавыкина Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Бердников Андрей Анатольевич — ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1».

<https://orcid.org/0009-0009-5232-0704>

Звягин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронеж-

ский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Кубышкина Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1».

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

Бараников Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры urgentной и факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Bavykina ✉ — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Andrey A. Berdnikov — Assistant, Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0009-5232-0704>

Aleksandr A. Zvyagin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pro-paedeutics of Children's Diseases and Outpatient Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Anastasiya V. Kubyshkina — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Center for the Training of Scientific and Scientific-Pedagogical Personnel, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Intensivist, Resuscitation and Intensive Care Department, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

Sergey V. Barannikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urgent and Faculty Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

УДК 612.8:616-053.22

Факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей: проспективное когортное исследование

Е.И. Клещенко^{1,2}, М.П. Яковенко¹✉, Д.А. Каюмова¹, В.Е. Харченко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Ежегодно около 11,1 % детей рождаются преждевременно. Благодаря достижениям современных технологий выхаживания в последние десятилетия значимо повысилась выживаемость новорожденных, в том числе недоношенных. Однако, несмотря на ежегодное снижение младенческой смертности, среди недоношенных детей по-прежнему сохраняются высокие риски развития патологии центральной нервной системы, включая формирование двигательных нарушений, таких как детский церебральный паралич. В настоящее время возможности специфического лечения гипоксического перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей ограничены. В связи с этим остается актуальным вопрос составления реабилитационных программ недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию, с учетом диагностических критериев. **Цель исследования** — определить частоту развития моторных нарушений у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, к 18 месяцам скорректированного возраста с учетом уровня матриксной металлопротеиназы II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста. **Методы.** Проведено проспективное когортное исследование на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Из 215 недоношенных новорожденных, рожденных на сроке 34–36 недель беременности, требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения, в исследование было включено 136 детей с высокими или низкими значениями матриксных металлопротеиназ II типа в 40 недель постменструального возраста. Первую группу составили 44 ребенка с уровнем матриксных металлопротеиназ II типа более 350 нг/мл, вторую группу — 92 ребенка с уровнем матриксных металлопротеиназ II типа менее 160 нг/мл. Оценивались анамнез беременности, родов, неонатальный период, неврологический статус и данные нейровизуализации (нейросонографии). В 18 месяцев скорректированного возраста уровень моторного развития оценивался с учетом количества баллов по шкале INFANIB (Infant Neurological International Battery). **Результаты.** Значимых различий в течении настоящей беременности, родов, неонатального периода, симптомах перинатального поражения нервной системы между группами исследования не отмечалось, за исключением частоты встречаемости хронической фетоплацентарной недостаточности (1 группа — 81,8%, 2 группа — 42,4%, $p < 0,05$). Значимых различий в неврологическом статусе в 40 недель постменструального возраста между группами детей не отмечалось. По данным нейросонографии у всех визуализировалась перивентрикулярная ишемия, а внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция чаще регистрировалась в 1 группе (внутрижелудочковые кровоизлияния: 1 группа — 63,6%, 2 группа — 32,6%, $p < 0,05$; перивентрикулярная лейкомаляция: 1 группа — 40,9%, 2 группа — 15,2%, $p < 0,05$). К 18 месяцам скорректированного возраста среди детей выявлены значимые различия в уровне моторного развития. Так, детский церебральный паралич (68 баллов и менее по шкале Infant Neurological International Battery (INFANIB) сформировался в 1 группе в 25%, а во 2 группе в 3,3% ($p < 0,05$), задержка моторного развития (69–81 балл) отмечалась в 1 группе в 54,6%, во 2 группе в 27,2% ($p < 0,05$), нормальное моторное развитие (82 и более балла) регистрировалось в 1 группе в 20,4%, во 2 группе в 69,5% ($p < 0,05$). В то же время выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($r = -0,366$; $p < 0,001$). У поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, с высокими значениями металлопротеиназ II типа в 40 недель постменструального возраста, в сравнении с детьми с низкими значениями металлопротеиназ II типа, к 18 месяцам скорректированного возраста в 7 раз чаще формируется детский церебральный паралич, в два раза чаще задержка моторного развития и в 3 раза реже регистрируется нормальное моторное развитие. **Заключение.** Определение уровня металлопротеиназ II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста позволит обосновать стратегию раннего вмешательства в случае высоких значений металлопротеиназ II типа, которая будет включать динамическое наблюдение у врача-невролога и комплекс интенсивных реабилитационных мероприятий (раннее начало активной и пассивной кинезиотерапии, физиотерапевтические мероприятия, а при необходимости и медикаментозную коррекцию).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моторное развитие, матриксные металлопротеиназы, недоношенные дети

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Харченко В.Е. Факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(1):52–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия) № 61 от 22.03.2018.

ВКЛАДАВТОРОВ: Е. И. Клещенко, М. П. Яковенко, Д. А. Каюмова, В. Е. Харченко — разработка дизайна исследования; М. П. Яковенко, В. Е. Харченко — сбор данных, оценка и интерпретация результатов, М. П. Яковенко — обзор литературы; М. П. Яковенко, Д. А. Каюмова — статистическая обработка данных; М. П. Яковенко — составление черновика рукописи; Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова, В. Е. Харченко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального характера. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Яковенко Маргарита Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: masturo4ka@yandex.ru.

Получена: 28.02.2024 / Получена после доработки: 14.11.2024 / Принята к публикации: 14.01.2025

Risk factors for impaired motor development in late preterm infants: A prospective cohort study

Elena I. Kleshchenko^{1,2}, Margarita P. Yakovenko¹✉, Dilbar A. Kayumova¹, Valeria E. Kharchenko¹

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, Krasnodar Krai, Russia, Pobedy str., 1, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Approximately 11.1% of children are born prematurely each year. Advances in modern neonatal care technologies have significantly improved the survival rates of newborns, including preterm infants, over the past few decades. However, despite the annual decrease in infant mortality, high risks of developing central nervous system pathologies among preterm infants still exist, including motor impairments, with cerebral palsy among them. Currently, the options for specific treatment of hypoxic perinatal lesions of the central nervous system in preterm infants are limited. Consequently, drawing up rehabilitation programs for preterm infants who have undergone neonatal resuscitation, taking into account diagnostic criteria, remains a pressing issue. **Objectives.** To determine the incidence of motor impairments in late preterm infants requiring neonatal intensive care by 18 months of corrected age, considering the levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in serum at 40 weeks postmenstrual age. **Methods.** A prospective cohort study was conducted on the basis of Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia. Out of 215 preterm neonates born at 34–36 weeks of gestation who required intensive care after birth, 136 children with either high or low levels of matrix metalloproteinases-2 at 40 weeks postmenstrual age were included in the study. Group 1 consisted of 44 children with a matrix metalloproteinase-2 level greater than 350 ng/mL, while Group 2 comprised 92 children with a matrix metalloproteinase-2 level less than 160 ng/mL. The study assessed pregnancy history, delivery, neonatal period, neurological status, and neuroimaging data (neurosonography). At 18 months of corrected age, motor development was evaluated based on the Infant Neurological International Battery (INFANIB) score. **Results.** No significant differences were observed in the course of pregnancy, delivery, neonatal period, or symptoms of perinatal lesions of the nervous system between the study groups, except for the incidence of chronic fetoplacental insufficiency (Group 1 — 81.8%, Group 2 — 42.4%, $p < 0.05$). No significant differences in neurological status at 40 weeks postmenstrual age were noted between the groups. Neurosonography revealed periventricular ischemia in all cases, while intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia were more frequently recorded in Group 1 (intraventricular hemorrhages: Group 1 — 63.6%, Group 2 — 32.6%, $p < 0.05$; periventricular leukomalacia: Group 1 — 40.9%, Group 2 — 15.2%, $p < 0.05$). Significant differences in motor development levels were identified by 18 months of corrected age. Cerebral palsy (68 points or fewer on the INFANIB scale) developed in 25% of Group 1 and in 3.3% of Group 2 ($p < 0.05$). Delayed motor development (69–81 points) was observed in 54.6% of Group 1 and in 27.2% of Group 2 ($p < 0.05$), while normal motor development (82 points or more) was recorded in 20.4% of Group 1 and in 69.5% of Group 2 ($p < 0.05$). Additionally, a statistically significant inverse correlation was of moderate strength according to Cheddok ($\rho = -0.366$; $p < 0.001$). In late preterm infants requiring intensive care after birth, those with high levels of MMP-2 at 40 weeks postmenstrual age were seven times more likely to develop cerebral palsy by 18 months of corrected age compared to those with low levels of MMP-2; they also experienced twice the incidence of delayed motor development and three times less frequent normal motor development. **Conclusion.** The determination of matrix metalloproteinase-2 levels in serum at 40 weeks postmenstrual age will support the strategy for early intervention in cases of elevated matrix metalloproteinase-2 levels. This strategy will include dynamic monitoring by a neurologist and a comprehensive set of intensive rehabilitation measures (early initiation of active and passive kinesiotherapy, physiotherapy interventions, and, if necessary, pharmacological correction).

KEYWORDS: motor development, matrix metalloproteinases, premature infants

FOR CITATION: Kleshchenko E.I., Yakovenko M.P., Kayumova D.A., Kharchenko V.E. Risk Factors for Impaired Motor Development in Late Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):52–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 61 of March 22, 2018.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.I. Kleshchenko, M.P. Yakovenko, D.A. Kayumova, V.E. Kharchenko — concept statement and contribution to the scientific layout; M.P. Yakovenko, V.E. Kharchenko — data collection, analysis and interpretation of the results, M.P. Yakovenko — literature review; M.P. Yakovenko, D.A. Kayumova — statistical analysis; M.P. Yakovenko — drafting the manuscript; E.I. Kleshchenko, D.A. Kayumova, V.E. Kharchenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Margarita P. Yakovenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: masturo4ka@yandex.ru.

Received: 26.02.2024 / **Revised:** 14.11.2024 / **Accepted:** 14.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире появляется на свет около 11,1% детей раньше полных 37 недель. При этом доля недоношенных детей увеличивается с каждым годом. Так, в 2020 году в мире родилось 13 400 000 детей раньше срока [1, 2]. Последнее десятилетие является новой эпохой в развитии отечественной неонатологии, которая наступила после выхода приказа № 1687н от 27.12.2011¹ с изменениями критериев живорождения. С того времени усовершенствовались подходы как к реанимации и стабилизации ребенка в родильном зале, так и дальнейшая реанимационная помощь и стратегия выхаживания недоношенных детей [3, 4].

Однако, несмотря на стабильное ежегодное снижение младенческой смертности, среди недоношенных детей все равно сохраняются высокие риски развития патологии центральной нервной системы (ЦНС), включая формирование двигательных нарушений, таких как детский церебральный паралич (ДЦП) [3, 5–7]. У недоношенных новорожденных поражение ЦНС развивается под воздействием многих факторов, зачастую начинается уже внутриутробно в связи с патологией матери (анемия, дефицит макро- и микронутриентов, инфекции и др.), фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Кроме того, поражение ЦНС происходит из-за асфиксии, которая часто сопровождается преждевременными родами [8, 9]. Также нарушению структуры и функции ЦНС в раннем неонатальном периоде в группе недоношенных детей способствуют множество факторов, таких как длительная потребность в респираторной поддержке, зачастую с использованием жестких параметров вентиляции легких, нарушение гемодинамики и пр. [10, 11].

В то же время патологические изменения головного мозга в постнатальном периоде продолжают в течение длительного времени. Так, результаты многих исследований повторных магнитно-резонансных томографий недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС) выявили нарастание структурных изменений в го-

ловном мозге через несколько месяцев после рождения [12–14].

В настоящее время возможности специфического лечения гипоксического ПП ЦНС у недоношенных детей ограничены. К сожалению, не оказали ожидаемого терапевтического эффекта применение барбитуратов, эритропоэтина и магнeзии сульфата [15, 16]. В свете вышесказанного на сегодняшний день остро стоит вопрос составления реабилитации и абилитации недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию. Как правило, реабилитационные мероприятия включают в себя физиотерапевтическое лечение, кинезиотерапию активную и пассивную, а также применение нейропротективных препаратов. На данном этапе все недоношенные дети, перенесшие неонатальную реанимацию, нуждаются в динамическом наблюдении невролога и педиатра. Реабилитационные программы составляются на основании клинических проявлений нарушений моторного развития. Головной мозг ребенка обладает высокой нейропластичностью, следовательно, чем раньше начаты реабилитационные мероприятия в случае тяжелого поражения нервной системы, тем лучше будет исход; с другой стороны, нередко в отношении данной категории детей существует риск полипрагмазии.

До настоящего времени по-прежнему актуален вопрос поиска способа прогнозирования моторных нарушений у недоношенных детей, требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения. Также активно обсуждается проблема возможности определения уровня биохимических показателей для прогноза различной патологии у детей, в том числе нарушения моторного развития.

Известно, что при гипоксии в условиях дефицита кислорода под воздействием патологических форм кислорода увеличивается активность матриксных металлопротеиназ (ММП) — протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в деградации соединительнотканного матрикса тканей. В зависимости от расщепляемых субстратов внеклеточного матрикса соединительной ткани и структуры каталитического домена ММП делят

¹ Министерство экономического развития Российской Федерации. Приказ от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70013066/?ysclid=m66hlyla717754334>

на желатиназы (ММП II типа), стромелизины, коллагеназы и ММП мембранного типа [17–19].

ММП II типа (желатиназы) повреждают гематоэнцефалический барьер путем воздействия на коллаген 9-го типа, входящий в состав его базальной мембраны. Действуя на ангиогенез, они играют роль в нарушении целостности кровеносных сосудов, повреждение которых сопряжено с миграцией лейкоцитов, а лейкоцитарная инфильтрация центральной нервной системы способствует развитию в ней воспалительной реакции. Также точкой приложения желатиназ является основной протеин миелина, повреждение которого при гипоксии или ишемии нарушает миелинизацию нейронов и замедляет восстановление нервной ткани плода и новорожденного [20–22].

В связи с приведенным выше возникло предположение о возможной взаимосвязи уровня ММП II типа в сыворотке крови детей и дальнейшим моторным развитием.

Цель исследования — определить частоту развития моторных нарушений у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, к 18 месяцам скорректированного возраста с учетом уровня матриксной металлопротеиназы II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено проспективное когортное исследование. В научную работу включены 215 недоношенных детей, рожденных на сроке 34–36 недель гестации.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) (отделение недоношенных детей и отделение катамнеза). Полученные данные анализировались на базе кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Сроки проведения исследовательской работы: с января 2019 по январь 2023 г. Срок наблюдения за детьми составил 18 месяцев.

Критерии соответствия

Критерии включения

Гестационный возраст при рождении 34–36 недель, установленный диагноз ПП ЦНС, наличие признаков гипоксического поражения головного мозга при проведении нейросонографии (НСГ) в 40 недель постменструального возраста (ПМВ), выхаживание в условиях отделения реанимации после рождения, высокие (более 350 нг/мл)

или низкие (менее 160 нг/мл) значения ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ.

Критерии не включения

Наличие инфекционного поражения головного мозга, сепсиса, пороков развития головного мозга, гидроцефалии, энцефалодисплазии, средние (160–350 нг/мл) значения ММП II типа в 40 недель ПМВ.

Критерии исключения

Отказ родителей детей принимать дальнейшее участие в исследовании, неявка на осмотр в предусмотренные исследованиям сроки.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия были приняты установленные клинически и методом нейровизуализации диагноза ПП ЦНС согласно критериям, разработанным Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) в 2000 году². Критерии не включения также были подтверждены лабораторными данными и результатами НСГ.

Подбор участников в группы

Определение выборки участников проводилось на основании гестационного возраста при рождении, необходимости выхаживания в условиях реанимации после рождения, наличия клинических признаков ПП ЦНС, изменений при проведении нейровизуализации, а также результатов лабораторных данных. В 40 недель ПМВ определялся уровень ММП II типа в сыворотке крови. Дети с высокими значениями ММП II типа (более 350 нг/мл), $n = 44$, составили первую группу, дети с низкими значениями ММП II типа (менее 160 нг/мл), $n = 92$, — вторую группу, дети со средними значениями ММП II типа (160–350 нг/мл), $n = 79$, были исключены.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основными показателями исследования явились выявление различий в анамнезе беременности, родов и неонатального периода, а также характера перинатального поражения нервной системы между детьми, рожденными на 34–36-й неделе гестации и требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения, с высокими и низкими значениями ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ, а также определение взаимосвязи между значениями ММП II типа и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста (СВ).

Дополнительные показатели исследования

Добавочные результаты исследования получать не предполагалось.

Методы измерения целевых показателей

Ретроспективно по данным индивидуальных медицинских карт беременной и родильницы проводилась оценка течения настоящей беременности, родов, по данным историй развития и историй болезни новорожденного —

² Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»; Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Клинические рекомендации. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах. Available: <https://raspm.ru/files/encefalopatiya.pdf>

оценка неонатального периода, особенностей перинатального поражения нервной системы. Изучались показатели ММП II типа в сыворотке крови детей в 40 недель ПМВ. Далее проводилось проспективное наблюдение за детьми до 18 месяцев Св.

В 18 месяцев СВ уровень моторного развития (МР) обследуемых оценивался с использованием стандартизированной шкалы Infant Neurological International Battery (INFANIB) [23], позволяющей трактовать результаты исследования мышечно-постурального тонуса и моторных навыков. Данная шкала включает 20 пунктов, в которых оценивается соответствие мышечного тонуса скорригированному гестационному возрасту с учетом симптомов шарфа, пятки до уха, разведения тазобедренных суставов, тыльного сгибания стоп, подколенного угла, формирование постуральных рефлексов, таких как проба за тракцию и цепная выпрямительная реакция, парашютные рефлексы, и больших моторных навыков, таких как самостоятельные перевороты, удерживание позиции на четвереньках, возможность самостоятельно сидеть и стоять у опоры. Получить за каждый пункт можно от 0 до 5 баллов. Суммарная оценка может соответствовать трем состояниям: «патология», «транзиторные нарушения», «норма».

Согласно ключам ответов к шкале INFANIB в 18 месяцев СВ, если у ребенка по результатам обследования по 20 пунктам суммарный балл 68 и менее, то это соответствует «патологии» или грубой задержке моторного развития с формированием неврологического дефицита (ДЦП), если суммарный балл 69–81, то соответствует «транзиторным нарушениям» или темповой задержке моторного развития, а 82 балла и более — «норме» или нормальному моторному развитию.

Все полученные данные регистрировались как в электронных картах, так и в специализированных картах детей.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В задачи настоящей научно-исследовательской работы не входило определение клинико-анамнестических предикторов нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию. Все факторы, которые бы могли исказить результаты исследования (наличие генерализованного инфекционного процесса, в том числе с поражением головного мозга, пороков развития головного мозга, энцефалодисплазии, гидроцефалии) были зачислены в критерии исключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка данных велась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27 (SPSS: An IBM Company, США). Для анализа номинальных данных в представленном исследовании использовались при минимальном предполагаемом числе менее 10 двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе, равном или более 10, использовался критерий χ^2 Пирсона. Для анализа ко-

личественных показателей при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна — Уитни. Различия определялись как значимые при $p < 0,05$. Также оценивался коэффициент ранговой корреляции Спирмена для оценки корреляционной связи среди всех детей, вошедших в данное исследование, между уровнем значения ММП II типа в 40 недель постменструального возраста, массой тела при рождении, уровнем моторного развития в 18 месяцев скорригированного возраста (для числовой оценки уровня МР использовалось количество баллов по шкале INFANIB в 18 месяцев СВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Непосредственное формирование выборки недоношенных детей проводилось с учетом гестационного возраста при рождении, необходимости проведения реанимационных мероприятий после рождения, а также на основании клинических критериев включения и невключения. Были отобраны 215 недоношенных детей, у которых в возрасте 40 недель ПМВ в сыворотке крови определялся уровень ММП II типа. На основании лабораторных данных в исследование были включены 136 детей с высокими (более 350 нг/мл) и низкими (менее 160 нг/мл) значениями ММП II типа. Из данного исследования были исключены недоношенные дети с уровнем ММП II типа 160–350 нг/мл ($n = 79$). Дизайн научно-исследовательской работы отражен на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

В исследование были включены недоношенные дети, рожденные на 34–36-й неделе гестации. При этом различия по полу между группами исследования были статистически не значимы. Так, в 1-й группе количество мальчиков составило 29 (65,9%), девочек 15 (34,1%), во второй группе 50 (54,4%) и 42 (45,6%) соответственно ($p > 0,05$). При сравнении массы тела исследуемых в зависимости от значений ММП II типа в 40 недель ПМВ получены следующие результаты: в первой группе медиана показателя составила 1920 г, (IQR 1790–2200 г), во второй группе — 2040 г (IQR 1860–2265 г), достоверных различий не отмечалось, $p > 0,05$.

Основные результаты исследования

Результаты оценки анамнеза настоящей беременности у матерей исследуемых детей не выявили значимых различий, за исключением частоты встречаемости хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Так, хроническая ФПН во время беременности значимо чаще регистрировалась в 1-й группе, чем во 2-й (1-я группа — 36 детей (81,8%), 2-я группа — 39 детей (42,4%), $p < 0,001$). Анализируя течение неонатального периода по большинству показателей, таких как количество баллов по шкале Апгар, необходимость в проведении инвазивной и неинвазивной искусственной вентиляции легких, оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана, частота регистрации неонатальной пневмонии, неонатальной гипогликемии, неонатальной гипербилирубинемии, нарушений свертываемости крови, электролитных нарушений,

длительность зондового питания, необходимость и длительность парентерального питания, частота развития некротизирующего энтероколита, длительность выхаживания детей в условиях кювеза, разницы между группами исследования не отмечалось. В то же время анализ неонатального периода демонстрировал более длительную кислородозависимость у детей из 1-й группы (с высокими значениями уровня ММР II типа в 40 недель ПКВ).

Анализ острого периода ПП ЦНС включал в себя регистрацию основных проявлений перинатального поражения нервной системы и отражен в таблице 1. Как видно из представленной таблицы, в остром периоде ПП ЦНС у детей из обеих групп отмечался синдром угнетения (1-я группа — 44 ребенка (100%), 2-я группа — 92 ребенка (100%)). Неонатальные судороги регистрировались как у детей из первой группы (9 (20,5%)), так и у детей из второй группы (14 (15,2%)), $p > 0,05$. Внутрочерепная гипертензия отмечалась практически у каждого второго ребенка в обеих группах (1-я группа — 24 (54,5%), 2-я группа — 42 (45,7%), $p > 0,05$). Неонатальная кома отмечалась в анамнезе у двух детей из 1-й группы. Значимых различий в тактике ведения детей с перинатальным поражением нервной системы в остром периоде не было. Проводилась посиндромная терапия в зависимости от представленной клинической картины и соответствовала актуальным клиническим рекомендациям. Кроме того, неонатальный уход являлся неотъемлемой частью ведения всех детей.

В 40 недель ПМВ всем детям проводилась нейросонография (НСГ). По данным НСГ регистрировались следующие патологические изменения: повышение экзогенности перивентрикулярной области, внутрижелудочковые кровоизлияния в стадии лизиса, кистозная и некистозная перивентрикулярная лейкомаляция. Дети с показателями НСГ, соответствовавшими ПМВ, не включались в данное исследование. Результаты проведенной нейровизуализации отражены в таблице 2. Так, повышение экзогенности перивентрикулярных областей визуализировалось у всех детей (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)), в то же время внутрижелудочковые кровоизлияния отмечались в первой группе значимо чаще (1-я группа — 14 детей (63,6%), 2-я группа — 30 детей (32,6%) случаев ($p < 0,05$)). Перивентрикулярная лейкомаляция также значимо чаще фиксировалась у детей в первой группе



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ММР — матриксная металлопротеиназа, ПП ЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы, ПМВ — постменструальный возраст, СВ — скорректированный возраст.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design
Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ММР — matrix metalloproteinase, ПП ЦНС — perinatal lesion of the central nervous system, ПМВ — postmenstrual age, СВ — corrected age.

Таблица 1. Симптомы перинатального поражения нервной системы в неонатальном периоде
Table 1. Symptoms of perinatal lesions of the nervous system in the neonatal period

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Синдром угнетения	44	100	92	100	-
Неонатальные судороги	9	20,5	14	15,2	0,470
Внутрочерепная гипертензия	24	54,5	42	45,7	0,332
Неонатальная кома	2	4,6	0	0	-

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more.

(1-я группа — 18 (40,9%), 2-я группа — 14 (15,2%), $p < 0,05$). В 40 недель ПМВ детей, находящихся на зондовом или парентеральном питании в группах сравнения не отмечалось, в то же время в обеих группах значимых различий по типу вскармливания перед выпиской из отделения выхаживания между детьми не отмечалось (естественное вскармливание: 1-я группа — 8 (18,1%), 2-я группа — 18 (19,6%) ($p > 0,05$), смешанное вскармливание: 1-я группа — 16 (36,4%), 2-я группа — 38 (41,3%) ($p > 0,05$), искусственное вскармливание: 1-я группа — 20 (45,5%), 2-я группа — 36 (39,1%) ($p > 0,05$)).

Клинически значимых различий в неврологическом статусе в 40 недель ПМВ между группами исследования не зафиксировано. Так, в неврологическом статусе у всех детей регистрировались быстрое угасание физиологических рефлексов новорожденного, характерных для данного ПМВ (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)), и синдромом вегето-висцеральной дисфункции (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)). Также отмечалась повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (1-я группа — 26 (59,1%), 2-я группа — 40 (43,5%), $p > 0,05$), диффузная мышечная гипотония (1-я группа — 42 (95,5%), 2-я группа — 84 (91,3%), $p > 0,05$). Глазная симптоматика и другие признаки внутричерепной гипертензии к 40-й неделе ПМВ у всех детей отсутствовали. Значимой асимметрии при анализе глубоких рефлексов у новорожденных в обеих группах также не было зафиксировано.

Наблюдение за детьми продолжалось до 18 месяцев Св. Все дети были вакцинированы согласно национальному

прививочному календарю. Детям индивидуально рассчитывалось питание с учетом физиологических потребностей в соответствии с национальной программой вскармливания, проводилась профилактика железодефицитной анемии и дефицита витамина D с учетом возраста пациентов. На первом году жизни дети ежемесячно наблюдались у педиатра, раз в три месяца консультировались у детского невролога. Реабилитационные мероприятия проводились всем детям, включенным в исследование, индивидуально в зависимости от клинической картины, без учета данных ММП II типа в 40 недель ПКВ, и включали в себя занятия лечебной и адаптивной физкультурой, физиотерапевтические процедуры в зависимости от клинической картины, общий массаж. В случае гиперсаливации и/или дисфагии детям проводился орофациальный массаж. Превентивная медикаментозная и немедикаментозная терапия детям, вошедшим в данное исследование, не проводилась.

Для оценки мышечно-постурального тонуса и рефлексов в 18 месяцев ПМВ использовалась шкала INFANIB. Каждый ребенок оценивался по 20 пунктам согласно данной шкале, и в зависимости от клинической карты выставлялись баллы за каждый из двадцати пунктов от 0 до 5. Так, к 18 месяцам скорректированного возраста между группами сравнения отмечались статистически значимые различия в уровне моторного развития. Итоги обследования детей по шкале INFANIB представлены в таблице 3. Как видно из нее, грубая задержка моторного развития с формированием стойкого неврологического дефицита (развитие детского церебрального паралича — 68 баллов

Таблица 2. Результаты нейросонографии в 40 недель постменструального возраста

Table 2. Results of neurosonography at 40 weeks postmenstrual age

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Повышение эхогенности перивентрикулярной области	22	100	46	100	-
Внутрижелудочковые кровоизлияния	14	63,6	30	32,6	0,046
Перивентрикулярная лейкомаляция	18	40,9	14	15,2	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more.

Таблица 3. Оценка моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста по шкале INFANIB

Table 3. Assessment of motor development at 18 months of corrected age using the INFANIB scale

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Патология (68 баллов и менее)	11	25,0	3	3,3	<0,001
Транзиторные нарушения (69–81 балл)	24	54,6	25	27,2	0,002
Норма (82 и более балла)	9	20,4	64	69,5	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона. Сокращение: INFANIB — Infant Neurological International Battery.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more. Abbreviation: INFANIB — Infant Neurological International Battery.

и менее по шкале INFANIB) регистрировалась у каждого четвертого ребенка из группы детей с высокими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ и лишь у 3 процентов из группы детей с низкими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ ($p < 0,05$), задержка моторного развития (69–81 балл) отмечалась у каждого второго ребенка из первой группы и каждого четвертого из второй группы ($p < 0,05$), нормальное МР (82 и более балла) было зафиксировано лишь у 9 (18,2%) детей из первой группы и 64 (93,5%) из второй ($p < 0,05$).

Для выявления корреляционной связи между массой тела при рождении, уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ, а также уровнем моторного развития в 18 месяцев СВ среди детей, вошедших в данное исследование, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Между уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($r = -0,366$; $p < 0,001$). Связи же между массой тела при рождении и уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ, а также между массой тела при рождении и уровнем МР в 18 месяцев СВ (количеством баллов по шкале INFANIB) не отмечалось.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных данных в результате настоящего исследования не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

К предикторам неблагоприятных исходов перинатального поражения нервной системы, как правило, относят: отягощенное течение беременности, преждевременные роды, длительное пребывание в отделении реанимации, изменения при проведении НСГ. Все дети, вошедшие в данное исследование, имели высокие риски развития моторных нарушений. При этом к полутора годам среди детей с высокими значениями ММП II типа у половины отмечалась задержка моторного развития (54,6%), а у каждого четвертого сформировался детский церебральный паралич (25,0%). В то же время у большей части детей с низкими значениями ММП II типа регистрировалось нормальное моторное развитие (69,5%), лишь у каждого четвертого зафиксирована задержка моторного развития (27,2%).

Ограничение исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

В настоящее время не разработано точного способа прогнозирования нарушений моторного развития у детей с ПП ЦНС, в том числе недоношенных детей. Как известно, хроническая внутриутробная гипоксия вносит большой вклад в формирование моторных нарушений [8, 9, 24, 25]. Так, хроническая ФПН регистрировалась в анамнезе беременности матерей у детей 1-й группы в 81,8% и 2-й группы — в 42,4%, $p < 0,05$, что уже является пре-

диктором возможных нарушений МР. Осложнения, ассоциированные с преждевременными родами, нередко являются ведущими причинами пожизненной инвалидности, в том числе формирования грубого неврологического дефицита (ДЦП) [1, 2].

Все дети, включенные в исследование, были рождены раньше срока, а также им требовалось выхаживание в условиях реанимации после рождения. В неонатальном периоде у всех детей были клинические симптомы и синдромы перинатального поражения: синдром угнетения (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), неонатальные судороги (1-я группа — 20,5%, 2-я группа — 15,2%, $p > 0,05$), внутричерепная гипертензия (1-я группа — 54,5%, 2-я группа — 45,7%, $p > 0,05$), неонатальная кома (1-я группа — 4,6%). Таким образом, значимых различий в клинической картине в неонатальном периоде между детьми не отмечалось.

Анализируя показатели нейровизуализации в 40 недель ПМВ (повышение эхогенности перивентрикулярных областей (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), внутрижелудочковые кровоизлияния (1-я группа — 63,6%, 2-я группа — 32,6%, $p < 0,05$), перивентрикулярная лейкомаляция (1-я группа — 40,9%, 2-я группа — 15,2%, $p < 0,05$)), можно сделать вывод, что, несмотря на наличие различий между группами исследования, у всех детей имелись изменения, которые могли с большой вероятностью способствовать нарушению моторного развития в дальнейшем.

В 40 недель ПМВ клинически среди групп исследования также различий не отмечалось. В неврологическом статусе фиксировались быстрое угасание рефлексов новорожденного (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), синдром вегето-висцеральной дисфункции (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (1-я группа — 59,9%, 2-я группа — 43,5%, $p > 0,05$), диффузная мышечная гипотония (1-я группа — 95,5%, 2-я группа — 91,3%, $p > 0,05$).

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что выделить определенную категорию детей на основании данных анамнеза настоящей беременности, гестационного возраста при рождении, анамнеза неонатального периода, клинической картины перинатального поражения ЦНС, а также данных нейровизуализации к моменту выписки из отделения выхаживания новорожденных и перехода в амбулаторно-поликлиническую сеть не представлялось возможным.

После определения уровня ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ все дети были разделены на две группы. За всеми исследуемыми велось динамическое наблюдение педиатра и невролога в течение полутора лет, в течение которых составлялись и корректировались реабилитационные программы с учетом клинической картины и данных НСГ.

Анализ же МР по шкале INFANIB в 18 месяцев СВ выявил значимые различия между группами исследования. Нормальное моторное развитие (82 и более балла по шкале INFANIB) регистрировалось в 1-й группе в 20,4%, во 2-й группе в 69,5% ($p < 0,05$), задержка моторного

развития (69–81 балл) — в 1-й группе в 54,6%, во 2-й группе в 27,2% ($p < 0,05$), выраженная задержка моторного развития с формированием неврологического дефицита (развитие ДЦП — 68 баллов и менее) сформировалось в 1-й группе в 25,0%, а во 2-й группе в 3,3% ($p < 0,05$).

Также в группе исследуемых детей отмечалась статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($\rho = -0,366$; $p < 0,001$) между уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста.

Головной мозг детей, в том числе рожденных недоношенными, обладает высокой нейропластичностью [26, 27]. Поэтому данная категория детей имеет хороший реабилитационный потенциал, даже несмотря на значимые повреждения головного мозга [26]. К сожалению, на сегодняшний день нет абсолютно точного метода диагностики тяжелых последствий ПП ЦНС [28, 29]. Одним из методов, позволяющим расширить возможности прогнозирования нарушения МР у поздних недоношенных детей, требующих выхаживания в условиях отделения реанимации после рождения, является определение уровня ММП II типа в 40 недель ПМВ. Составление реабилитационных программ детям, рожденным на сроке

34–36 недель, требующим выхаживания в условиях отделения реанимации после рождения, с учетом уровня ММП II типа в 40 недель СВ позволит обосновать стратегию раннего вмешательства (реабилитационные и абилитационные мероприятия) в случае высоких значений ММП II типа либо тактику наблюдения в случае низких значений ММП II типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, с высокими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ, в сравнении с детьми с низкими значениями ММП II типа, к 18 месяцам СВ в 7 раз чаще формируется детский церебральный паралич, в 2 раза чаще задержка моторного развития и в 3 раза реже регистрируется нормальное моторное развитие.

Определение уровня ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ позволит обосновать стратегию раннего вмешательства в случае высоких значений ММП II типа, которая будет включать динамическое наблюдение у врача-невролога и комплекс интенсивных реабилитационных мероприятий (раннее начало активной и пассивной кинезиотерапии, физиотерапевтические мероприятия, а при необходимости и медикаментозную коррекцию).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Domínguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106–115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)
- Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л., Шувалова М.П., Зубков В.В. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):8–20. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20>
- Volodin NN, Keshishyan ES, Pankratieva LL, Mostovoi AV, Ovsyanikov DYU, Karpova AL, Shuvalova MP, Zubkov VV. Strategies of domestic neonatology: challenges of the present and look into the future. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(1):8–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20>
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Клинические и структурно-функциональные респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и молодых взрослых. *Терапия*. 2019;5:86–96. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>
- Boitsova EV, Ovsyanikov DYU. Clinical and structural-functional respiratory consequences of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and young adults. *Therapy*. 2019;5:86–96 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>
- Gallini F, Coppola M, De Rose DU, Maggio L, Arena R, Romano V, Cota F, Ricci D, Romeo DM, Mercuri EM, Vento G. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum Dev*. 2021;152:105275. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105275>
- Мостовой А.В., Карпова А.Л., Харитонов Н.Р., Авдей О.В., Ковалева М.А., Петрова А.С., Кондратьев М.В., Мебелова И.И., Ткачук М.И., Змитрович К.В., Сапун О.И., Межинский С.С., Володин Н.Н. Заболеваемость и предикторы летального исхода у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, получивших порактант альфа разными методами. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):27–38. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-27-38>
- Mostovoi AV, Karpova AL, Kharitonova NR, Avdei OV, Kovaleva MA, Petrova AS, Kondratyev MV, Mebelova II, Tkachuk MI, Zmitrevich KV, Sapun OL, Mezshinskiy SS, Volodin NN. Morbidity and predictors of lethal outcome in premature infants who received poractant alpha with gestation age of less than 32 weeks. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(1):27–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-27-38>
- Евсюкова И.И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(3):93–102. <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>
- Evsyukova II. Premature newborns: Actual problems of raising and prevention of adverse consequences. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):93–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>
- Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>
- Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci*. 2014;36(2):73–82. <https://doi.org/10.1159/000362206>. PMID: 24854050
- Walter LM, Shepherd KL, Yee A, Horne RSC. Insights into the effects of sleep disordered breathing on the brain in infants and children: Imaging and cerebral oxygenation measurements. *Sleep Med Rev*. 2020;50:101251. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101251>
- Карпова А.Л., Мостовой А.В., Харитонов Н.Р., Кондакова Н.Н., Ковалева М.А., Мебелова И.И., Ткачук М.И., Карпов Н.Ю. Влияние применения бычьего и свиного сурфактанта у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом на краткосрочные исходы: пилотное многоцентровое исследование. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):161–167. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-161-167>
- Karpova AL, Mostovoi AV, Haritonova NR, Kondakova NN, Kovaleva MA, Mebelova II, Tkachuk MA, Karpov NYU. Effect of bovine and

- porcine surfactant in preterm newborns with respiratory distress syndrome on short term outcomes: a pilot multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(3):161–167 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2020-99-3-161-167>
12. Galinsky R, Lear CA, Dean JM, Wassink G, Dhillon SK, Fraser M, Davidson JO, Bennet L, Gunn AJ. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(2):126–133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>
 13. Yates NJ, Feindel KW, Mehner A, Beare R, Quick S, Blache D, Pillow JJ, Hunt RW. Ex Vivo MRI Analytical Methods and Brain Pathology in Preterm Lambs Treated with Postnatal Dexamethasone. *Brain Sci*. 2020;10(4):211. <https://doi.org/10.3390/brainsci10040211>
 14. Edwards AD, Redshaw ME, Kennea N, Rivero-Arias O, Gonzales-Cinca N, Nongena P, Ederies M, Falconer S, Chew A, Omar O, Hardy P, Harvey ME, Eddama O, Hayward N, Wurie J, Azzopardi D, Rutherford MA, Counsell S; ePrime Investigators. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(1):F15–F21. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313102>
 15. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci*. 2014;36(2):73–82. <https://doi.org/10.1159/000362206>
 16. Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):154–159. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e-3283504da1>
 17. Paim LR, Schreiber R, Matos-Souza JR, Silva AA, Campos LF, Azevedo ER, Alonso K, de Rossi G, Etchebehere M, Gorla JI, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Oxidized low-density lipoprotein, matrix-metalloproteinase-8 and carotid atherosclerosis in spinal cord injured subjects. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):341–345. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.005>
 18. Yang Y, Hill JW, Rosenberg GA. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2011;99:241–263. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385504-6.00006-3>
 19. Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Маркелова Е.В. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ у новорожденных с врожденной герпетической инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):46–50. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-46-50>
 - Beniova SN, Figol SYu, Markelova EV. Clinical significance of the determination of matrix metalloproteinases in newborns with congenital herpes virus infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):46–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-46-50>
 20. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. Предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):15–21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
 - Remneva OV, Fadeeva NI, Korenovskiy YuV, Kolyado OV. Predictors of severe cerebral ischemia in premature infants. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
 21. Uzianbaeva L, Yan Y, Joshi T, Yin N, Hsu CD, Hernandez-Andrade E, Mehrmohammadi M. Methods for Monitoring Risk of Hypoxic Damage in Fetal and Neonatal Brains: A Review. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(1–2):1–24. <https://doi.org/10.1159/000520987>
 22. Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н., Шабалина Ю.В., Ершова Е.Г., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(2):146–149.
 - Korenovsky YuV, Sinelnikova LM, Filchakova ON, Shabalina YuV, Yershova YeG, Fadeyeva NI, Yelchaninova SA. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases during pregnancy and delivery. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(2):146–149 (In Russ.).
 23. Ellison PH, Horn JL, Browning CA. Construction of an Infant Neurological International Battery (Infanib) for the assessment of neurological integrity in infancy. *Phys Ther*. 1985;65(9):1326–1331. <https://doi.org/10.1093/ptj/65.9.1326>
 24. Hong J, Crawford K, Cavanagh E, da Silva Costa F, Kumar S. Placental growth factor and fetoplacental Doppler indices in combination predict preterm birth reliably in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(5):635–643. <https://doi.org/10.1002/uog.27513>
 25. Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И. Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):6–60. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-56-60>
 - Kravchenko EN, Lar'kin VI, Lar'kin II. Perinatal injuries of the fetal nervous system and contributory factors. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2019;64(1):56–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-56-60>
 26. Gschwandtner L, Hartmann M, Oberdorfer L, Furbass F, Klebermas-Schrehof K, Werther T, Stevenson N, Gritsch G, Perko H, Berger A, Kluge T, Giordano V. Deep learning for estimation of functional brain maturation from EEG of premature neonates. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020 Jul;2020:104–107. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175380>
 27. Winkler I, Sappler M, Gizewski ER, Kiechl-Kohlendorfer U, Neubauer V, Griesmaier E. Relationship between Brain Function and Microstructural Brain Maturation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2024;121(2):213–221. <https://doi.org/10.1159/000535042>
 28. Petrashenko VA, Loboda AM, Smiyani OI, Popov SV, Kasyan SN, Zaitsev IE, Redko EK. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1512–1516.
 29. Tonni G, Leoncini S, Signorini C, Ciccoli L, De Felice C. Pathology of perinatal brain damage: background and oxidative stress markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):13–20. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3208-6>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клещенко Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Яковенко Маргарита Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Каюмова Дильбар Абдунабиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Харченко Валерия Евгеньевна — ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena I. Kleshchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation; Chief Physician, Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, Krasnodar Krai, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Margarita P. Yakovenko✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Dilbar A. Kayumova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Valeria E. Kharchenko — Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Болезнь Кикучи — Фуджимото с поражением мезентериальных лимфатических узлов: клинический случай

А.В. Бурлуцкая¹, Н.В. Савельева^{1✉}, В.Е. Триль¹, Ю.В. Брисин¹, В.В. Лебедев², А.В. Авраменко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Болезнь Кикучи — Фуджимото, или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, характеризуется преимущественно региональной доброкачественной лимфаденопатией. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще до 30–40 лет. До настоящего времени точная причина заболевания не установлена. Чаще всего поражаются шейные лимфатические узлы, а в других группах крайне редко. Верификация диагноза осуществляется на основании гистологического и иммуногистохимического анализов биоптата лимфатического узла. Дифференциальный диагноз болезни Кикучи — Фуджимото включает инфекционный лимфаденит различной этиологии, аутоиммунные заболевания и лимфомы. Прогноз этой лимфаденопатии, как правило, благоприятный. В лечении используют симптоматическую терапию, редко глюкокортикостероиды. **Описание клинического случая.** В статье приведен клинический случай болезни Кикучи — Фуджимото у девочки 11 лет с поражением мезентериальных лимфатических узлов. Поводом для госпитализации стал болевой абдоминальный синдром. В связи с подозрением на острый аппендицит была проведена диагностическая лапароскопия. Выявлен конгломерат увеличенных мезентериальных лимфатических узлов. По результатам первичного гистологического исследования биоптата лимфатических узлов заподозрена лимфома Ходжкина. Так как у пациентки отсутствовали типичные клинические проявления лимфомы, был выполнен пересмотр биопсийного материала, после чего установлен диагноз болезни Кикучи — Фуджимото. В течение 6 месяцев после выписки из хирургического отделения состояние девочки удовлетворительное, болевой абдоминальный синдром не рецидивирует, появления новых симптомов не отмечено. Рекомендовано дальнейшее наблюдение у гематолога. **Заключение.** Данный клинический случай показал сложность диагностики очень редкой формы лимфаденопатии. Это связано, прежде всего, с отсутствием опыта ведения таких пациентов и специфичной гистологической картины биоптата лимфатических узлов. У пациентки в клинике была выявлена только лимфаденопатия мезентериальных лимфатических узлов, а системная воспалительная реакция организма, похудание, гепатоспленомегалия и изменения в анализе периферической крови — отсутствовали. И это поставило под сомнение диагноз лимфомы Ходжкина, который мог привести к ненужной и агрессивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Кикучи — Фуджимото, некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, лимфома, системная красная волчанка

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бурлуцкая А. В., Савельева Н. В., Триль В. Е., Брисин Ю. В., Лебедев В. В., Авраменко А. В. Болезнь Кикучи — Фуджимото с поражением мезентериальных лимфатических узлов: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(1):63–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-63-73>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Бурлуцкая А. В. — является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законных представителей (родителей) пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 27.02.2023).

ВКЛАД АВТОРОВ: А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева, В. Е. Триль, Ю. В. Брисин, В. В. Лебедев, А. В. Авраменко — разработка концепции и дизайна исследования; А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева, В. Е. Триль, Ю. В. Брисин, В. В. Лебедев, А. В. Авраменко — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, обзор литературы; Н. В. Савельева, В. Е. Триль, Ю. В. Брисин, В. В. Лебедев, А. В. Авраменко — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. В. Бурлуцкая — принятие ответственности за все аспекты работы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Савельева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государ-

ственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия. E-mail: nvk.kem@mail.ru

Получена: 06.02.2024 / Получена после доработки: 13.11.2024 / Принята к публикации: 15.01.2025

Kikuchi—Fujimoto disease with involvement of the mesenteric lymph nodes: A case report

Alla V. Burlutskaya¹, Natalia V. Saveleva¹✉, Victoriya E. Tril¹, Yury V. Brisin¹, Vladimir V. Lebedev², Anastasia V. Avramenko²

¹Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Children's Regional Clinical Hospital, Pobedy str., 1, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Kikuchi-Fujimoto disease, also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is characterized primarily by regional benign lymphadenopathy. The disease can occur at any age; however, it is more commonly observed in individuals aged 30–40. The exact etiology of the disease remains elusive. The cervical lymph nodes appear most frequently affected, while involvement of other lymph node groups is exceedingly rare. Diagnosis is confirmed through histological and immunohistochemical analysis of lymph node biopsy specimens. The differential diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease includes infectious lymphadenitis of various etiologies, autoimmune disorders, and lymphomas. A lymphadenopathy generally obtains favorable prognosis. Treatment primarily involves symptomatic therapy and, rarely, glucocorticosteroids. **A case report.** The paper presents a clinical case of Kikuchi-Fujimoto disease in an 11-year-old girl with involvement of the mesenteric lymph nodes. The girl was hospitalized with the abdominal pain syndrome. Due to suspicion of acute appendicitis, a diagnostic laparoscopy was performed, revealing a conglomerate of enlarged mesenteric lymph nodes. Initial histological analysis of the lymph node biopsy suggested Hodgkin lymphoma. However, as the patient exhibited no typical clinical manifestations of lymphoma, a review of the biopsy material was conducted, leading to the diagnosis of Kikuchi-Fujimoto disease. Over six months following the discharge from the surgical department, the patient's condition remained satisfactory, with no recurrence of abdominal pain syndrome and no new symptoms noted. Continued follow-up with a hematologist was recommended. **Conclusion.** The presented clinical case illustrates the complexity of diagnosing a very rare form of lymphadenopathy due to the lack of experience in managing such patients and the specific histological features observed in the lymph node biopsy. At the clinic the patient presented an isolated lymphadenopathy of the mesenteric lymph nodes, while systemic inflammatory response, weight loss, hepatosplenomegaly, and alterations in peripheral blood analysis remained absent. Consequently, the diagnosis of Hodgkin lymphoma was questioned, thereby preventing unnecessary and aggressive treatment from being conducted.

KEYWORDS: Kikuchi—Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, lymphoma, systemic lupus erythematosus

FOR CITATION: Burlutskaya A.V., Saveleva N.V., Tril V.E., Brisin Yu.V., Lebedev V.V., Avramenko A.V. Kikuchi—Fujimoto disease with involvement of the mesenteric lymph nodes: A case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):63–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-63-73>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors — Burlutskaya A.V., Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

WRITTEN INFORMED VOLUNTARY CONSENT was received from the legal representatives of the patient (parents) for the publication of a case report and photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing — 27.02.2023).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.V. Burlutskaya, N.V. Saveleva, V.E. Tril, Yu.V. Brisin, V.V. Lebedev, A.V. Avramenko — concept statement and contribution to the scientific layout; A.V. Burlutskaya, N.V. Saveleva, V.E. Tril, Yu.V. Brisin, V.V. Lebedev, A.V. Avramenko — conducting the study, analysis and interpretation of the results, literature review; N.V. Saveleva, V.E. Tril, Yu.V. Brisin, V.V. Lebedev, A.V. Avramenko — drafting the manuscript and preparing its final version; A.V. Burlutskaya — assuming responsibility for all aspects of the work, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Natalia V. Saveleva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: nvk.kem@mail.ru

Received: 06.02.2024 / Revised: 13.11.2024 / Accepted: 15.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кикучи — Фуджимото (БКФ) — редкое заболевание, которое характеризуется преимущественно региональной доброкачественной лимфаденопатией. Второе название БКФ — некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит. Впервые заболевание описали у японских больных ученые Ешихиде Фуджимото и Масахири Кикучи

в 1972 году [1, 2]. В их независимых трудах описывалась гистологическая картина некротизирующей лимфаденопатии шейных лимфатических узлов (ЛУ). Данные о распространенности БКФ на сегодняшний день отсутствуют. Изначально считалось, что БКФ встречается только в странах азиатско-тихоокеанского региона, но со временем стало появляться много исследований в Европе и США,

доказывающих отсутствие расовой предрасположенности [3–5]. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще до 30–40 лет. Одни исследования показывают преобладание женщин среди больных БКФ, другие не видят половых различий [6–8].

До настоящего времени так и неизвестна причина развития БКФ. В литературе распространены две теории происхождения заболевания: вирусная и аутоиммунная [9, 10]. Увеличение ЛУ без признаков бактериального воспаления, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, а также схожая гистологическая картина в ЛУ не исключали вирусную причину БКФ. Рассматривались как этиологические факторы вирус Эпштейна — Барр, вирус простого герпеса, вирусы герпеса 6, 7 и 8-го типов, вирус ветряной оспы, парвовирус В19, парамиксовирус, вирус парагриппа, вирус краснухи, цитомегаловирус, вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека и др. [11–13]. Тем не менее многочисленные исследования не смогли окончательно доказать вирусную природу БКФ.

Многие клинические наблюдения показывают связь БКФ с аутоиммунными заболеваниями. С такими, как системная красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена, гранулематоз Вегенера и др. [8, 14, 15]. У некоторых пациентов БКФ диагностировали на фоне аутоиммунного процесса или данная лимфаденопатия предшествовала дебюту аутоиммунного заболевания.

Клинические проявления БКФ чаще всего ограничиваются шейным лимфаденитом. Возможно поражение ЛУ в других областях, и очень редко заболевание сопровождается генерализованной лимфаденопатией. Лимфатические узлы обычно безболезненные. Примерно у половины пациентов увеличение ЛУ сопровождается лихорадкой. Намного реже встречаются снижение массы тела, диспепсия, артралгии, кожные высыпания, увеличение печени и се-

лезенки [11]. В анализе крови могут выявляться анемия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительно ускоренная СОЭ [16].

Но диагноз БКФ можно выставить только благодаря результатам гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования биоптата ЛУ. При этом исследовании ЛУ имеют обычно сохраненные структурные элементы с фолликулярной гиперплазией. Паракортикальный слой увеличен, видны очаговые, четко очерченные участки некроза (рис. 1 А) [9, 10]. В очагах некроза выявляются в большом количестве кариоректические ядерные остатки и большое скопление гистиоцитов. При этом часто встречаются серповидные гистиоциты (рис. 1 Б). Среди гистиоцитов разбросаны малые лимфоциты, активированные Т-клетки и некоторые плазматические клетки. Нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют, и это является важным ключом к диагностике БКФ.

Гистологическая картина меняется с течением заболевания. Выделяют три фазы (варианта), которые имеют свои особенности. Начальная (пролиферативная) фаза характеризуется расширенным паракортикальным слоем из гистиоцитов и плазмцитоидных дендритных клеток, смешанных с лимфоцитами и кариоректическими ядерными обломками. Промежуточная (некротическая) фаза обусловлена очагами некроза в паракортикальном слое. В поздней (ксантоматозной) фазе в очагах поражения преобладают пенные гистиоциты независимо от наличия или отсутствия некроза (рис. 2).

Гистиоциты при БКФ положительны на лизоцим, миелопероксидазу, CD68, CD163 и CD4. Лимфоциты в очагах поражения в основном представляют собой CD3-положительные Т-клетки. В-клеток, CD20-положительных, небольшое количество. Плазмцитоидные дендритные клетки коэкспрессируют CD123 [10, 17, 18].

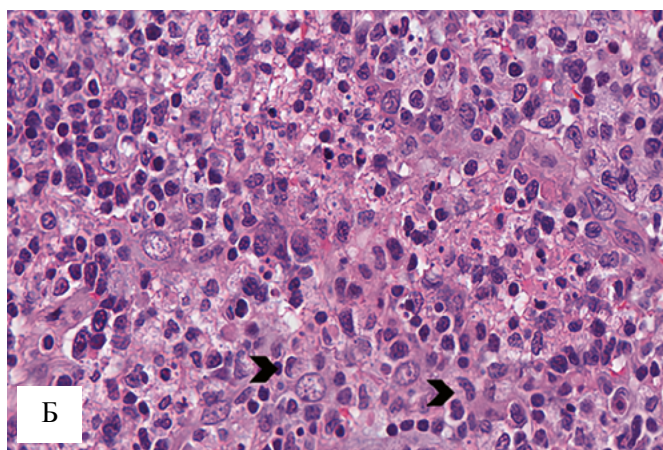
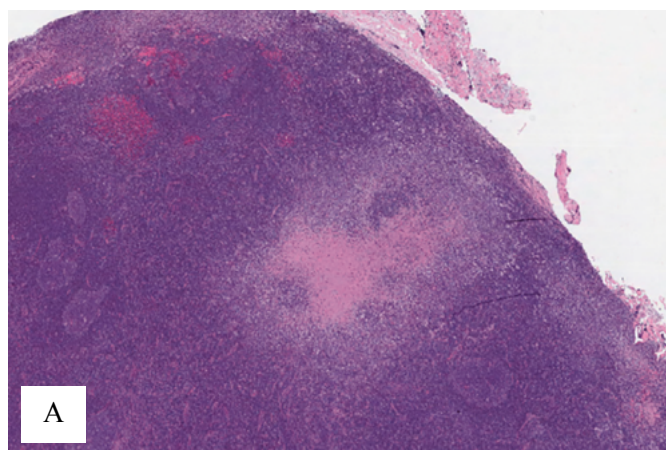


Рис. 1. Гистологическая картина лимфатических узлов при болезни Кикучи — Фуджимото: А — участок некроза в паракортикальном слое лимфатического узла; Б — гистиоцитарный инфильтрат с кариоректическими обломками (гистиоциты с серповидными ядрами показаны стрелками)

Примечание: фотографии приведены по «Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review», 2018.

Fig. 1. Histology of the lymph nodes in Kikuchi-Fujimoto disease: А — necrosis in the paracortical zone of the lymph node; Б — infiltration of histiocytes with karyorrhectic debris (histiocytes with crescent-shaped nuclei are indicated by arrows)

Note: source of the photos: Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review, 2018.

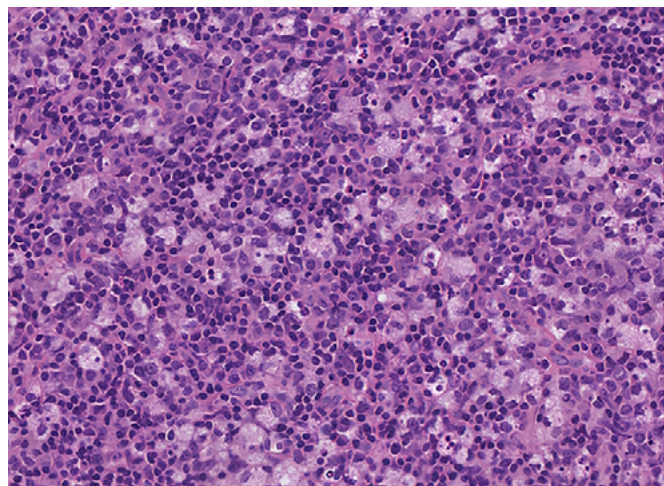


Рис. 2. Гистологическая картина лимфатических узлов при болезни Кикучи — Фуджимото. Ксантоматозная фаза заболевания — видны многочисленные пенистые гистиоциты без выраженного некроза

Примечание: фотография приведена по «Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review», 2018.

Fig. 2. Histology of the lymph nodes in Kikuchi-Fujimoto disease: Xanthomatous phase of the disease — numerous foamy histiocytes, no pronounced necrosis

Note: source of the photo: Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review, 2018.

Дифференциальный диагноз БКФ включает инфекционный лимфаденит различной этиологии, аутоиммунные заболевания и лимфомы [4, 9, 10]. Сложнее всего дифференцировать БКФ с аутоиммунными заболеваниями, в частности с системной красной волчанкой (СКВ). При СКВ лимфаденопатия проявляется очаговым или сливным паракортикальным некрозом, окруженным гистиоцитами, которые содержат липиды. Внутри очагов некроза присутствуют многочисленные клетки с апоптозом [9, 15]. Как и при БКФ, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют. В некоторых случаях наблюдаются гематоксилиновые тельца, состоящие из агрегатов ядерной ДНК, полисахаридов и иммуноглобулинов. Гематоксилиновые тельца являются наиболее специфичным гистологическим признаком лимфаденопатии СКВ. В некоторых случаях СКВ гистологически и иммуногистохимически неотличима от БКФ. В связи с этим необходимо учитывать клинические симптоматику и серологические тесты.

БКФ нередко путают с лимфомами. Пролiferация иммунобластов и плазматоидных дендритных клеток по краям некротических очагов может имитировать Т-клеточную и В-клеточную неходжкинские лимфомы. В-клеточные лимфомы легко исключить, поскольку в пораженных участках очень мало В-лимфоцитов. Т-клеточные лимфомы могут представлять собой более трудную диагностическую проблему, поскольку большинство лимфоидных клеток в очагах поражения являются Т-клетками. Положительный результат гистиоцитов на миелопероксидазу говорит в пользу БКФ. При лимфоме Ходжкина

в зонах поражения присутствует сочетание нейтрофилов и эозинофилов. В случае некроза клетки Ходжкина и Березовского — Рид — Штернберга скапливаются вокруг него и имеют фенотип CD30 и CD15 [9].

В большинстве случаев течение БКФ доброкачественное. В течение нескольких месяцев развивается регресс заболевания. В лечении, как правило, используют симптоматическую терапию: жаропонижающие, анальгетики. В более тяжелых случаях назначают глюкокортикостероиды в дозе 0,5–1,0 мг/кг. Научные работы, в которых показаны многолетние наблюдения детей с данной лимфаденопатией, свидетельствуют, что рецидив заболевания выявляется у 5,9–12% [16, 19]. При повторном появлении болезни часто поражались другие органы и системы, обнаруживались аутоантитела или выявлялись аутоиммунные заболевания. Таким образом, целесообразно динамическое наблюдение за данными пациентами после выздоровления.

В данной статье мы хотели описать клинический случай выявления БКФ у девочки 11 лет с редким поражением мезентериальных лимфатических узлов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациентка М. 2011 года рождения 04.02.2023 поступила в экстренном порядке (самообращение) в приемное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ), г. Краснодар, с жалобами на боли в животе.

Анамнез заболевания. Боли в животе беспокоили в течение 7–10 дней до обращения в ГБУЗ ДККБ, периодического характера, локализация боли — в правой половине живота. Тошноты, рвоты, нарушения стула не отмечалось. Дома родители давали ей ибупрофен 200 мг внутрь на ночь однократно, эффект был непродолжительный. Боли в динамике стали чаще, что послужило поводом обращения в приемное отделение хирургического стационара.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в 1-м триместре. Родилась в срок, масса 3270, длина 52 см. Росла и развивалась соответственно возрасту, хронические заболевания отсутствуют, из перенесенных заболеваний ветряная оспа в 4 года, ОРЗ 2–3 раза в год без осложнений. Прививки по национальному календарю (диаскин-тест в 2022 году отрицательный), у фтизиатра на учете не состояла, контакт с туберкулезом в семье отрицают.

Наследственный анамнез: отягощен по артериальной гипертензии и ожирению, хронической гастро-дуоденальной патологии, желчнокаменной болезни.

Аллергологический анамнез: со слов матери, не отягощен.

Физикальная диагностика

Общее состояние средней степени тяжести за счет болевого абдоминального синдрома, температура тела 36,8 °С. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Видимые слизистые розовые, влажные, чистые. Периферические ЛУ



Рис. 3. Пациентка М. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ ДККБ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЛУ — лимфатические узлы; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России — федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Fig. 3. Patient M.: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ ДККБ — Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, Krasnodar Krai, Russia; УЗИ — ultrasound examination; ЛУ — lymph nodes; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России — Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health, Russia.

не увеличены, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД — 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС — 88/мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненная пальпация в правой подвздошной области, печень +2 см, селезенка не увеличена, перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание не нарушено, безболезненное, стул не нарушен.

Пациентка для динамического наблюдения госпитализирована в хирургическое отделение № 1.

Предварительный диагноз

Учитывая сохраняющийся болевой абдоминальный синдром, болезненную пальпацию в правой подвздошной области был выставлен диагноз: острый аппендицит?

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз пациентки М. представлены на рисунке 3.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (проведены в ГБУЗ ДККБ в условиях приемного отделения) (границы нормы указаны в скобках).

Общий анализ крови: лейкоциты $8,53 \times 10^9/\text{л}$ ($(5-12) \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты 24,3 % (24–54 %), нейтрофилы

64,6 % (35–65 %), моноциты — 9,5 % (1–8 %), базофилы 0,5 % (0–1 %), эозинофилы 1,1 % (0,5–6 %), тромбоциты $402 \times 10^9/\text{л}$ ($(140-450) \times 10^9/\text{л}$), эритроциты $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$ ($(3,5-4,7) \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин 129 г/л (110–145 г/л), СОЭ 16 мм/час (2–20 мм/час).

Биохимический анализ крови: общий белок — 64 г/л (60–80 г/л), глюкоза — 5,22 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), билирубин общий — 17,27 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), АСТ — 46,4 Ед/л (0–40 Ед/л), АЛТ — 27 Ед/л (0–40 Ед/л), креатинин — 55,8 мкмоль/л (27–62 мкмоль/л), мочевины — 4,23 ммоль/л (1,8–7,5 ммоль/л), С-реактивный белок — 2 мг/мл (0–10 мг/мл), ЛДГ — 490 Ед/л (0–450 Ед/л), ЩФ — 322 Ед/л (150–460 Ед/л), КФК — 80 Ед/л (26–140 Ед/л), ферритин — 40,53 нг/мл (7–170 нг/мл).

Маркеры гепатитов В и С — отрицательно (отрицательный), микрореакция преципитации (МОР) — отрицательно (отрицательный).

Общий анализ мочи — без патологии.

Гормональные исследования (в условиях хирургического отделения): альфа-фетопrotein — 1,16 Ед/мл (0,9–6,67 Ед/мл), бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (бета ХГЧ) общий — менее 1,20 мМЕд/мл (0–5 мМЕд/мл).

Инструментальные исследования (проведены в ГБУЗ ДККБ в условиях хирургического отделения).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: в мезогастррии справа визуализируются разнокалиберные множественные, увеличенные ЛУ овальной формы, с четкими контурами, однородной структуры, максимальным размером единичного узла 16×8 мм и умеренно инфильтрированной прядью сальника. Не исключалась острая хирургическая патология — деструктивный аппендицит атипичной локализации. В связи с этим назначена диагностическая лапароскопия.

Диагностическая лапароскопия. Под интубационным наркозом. В параумбиликальной области введен 5 мм оптический лапаропорт. Наложен карбоксиперитонеум (давление 10 мм рт. ст., подача газа 3 л). В левой подвздошной области установлен второй 5 мм лапаропорт для манипулятора. При осмотре брюшной полости: «верхнего» этажа — патологии не выявлено; в малом тазу небольшое количество мутного выпота, патологии матки и придатков нет; при осмотре илеоцекального угла — червеобразный отросток интактный; в зоне илеоцекального перехода определяется инфильтрат, представленный конгломератом увеличенных лимфоузлов с подпаянной прядью большого сальника. В операционную был приглашен дежурный онколог, рекомендована биопсия мезентериальных ЛУ. Конверсия.

Клинический диагноз

Основной диагноз: Классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз?

Дифференциальная диагностика

Лимфому Ходжкина на этапе верификации диагноза необходимо дифференцировать с острым бактериальным или вирусным лимфаденитом, туберкулезом, неходжкинскими лимфомами, системными заболеваниями соединительной ткани. Для острого бактериального или вирусного лимфаденита характерна лихорадка и воспалительные изменения в анализах крови (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение СРБ). Отсутствие эпидемиологического анамнеза, положительных туберкулиновых проб в анамнезе (диаскин-тест), синдрома хронической интоксикации, а также экспрессии Mbt при ИГХ исследовании биоптата ЛУ исключает туберкулез. Для системной красной волчанки типичен дебют с кожного синдрома в виде эритемы на лице, синдрома хронической интоксикации, суставного синдрома, гематологических изменений (гемолиз, тромбоцитопения, лейкопения), вовлечение почек (протеинурия, гематурия). Но у данной пациентки эта симптоматика отсутствовала, и в клинике имело место только увеличение мезентериальных ЛУ.

Отсутствие системной воспалительной реакции, предшествующих инфекций, суставного синдрома, клинически значимой гепатоспленомегалии, реакции костного мозга (в виде панцитопении) поставило под сомнение диагноз лимфомы. В связи с чем биопсийный материал был пересмотрен и выявлен лимфаденит Кикучи — Фуджимото. Как лимфома Ходжкина, так и БКФ — это диагнозы, которые окончательно ставятся только на основании гистологического и ИГХ исследования биоптата ЛУ. В поль-

зу лимфомы Ходжкина: в случае некроза клетки Ходжкина и Березовского — Рид — Штернберга скапливаются вокруг него и имеют фенотип CD30 и CD15, а в пользу БКФ: очаги клеточных скоплений в состоянии некробиотического кариорексиса, экспрессия лимфоцитами CD3, отсутствие экспрессии CD30, положительная реакция на миелопероксидазу.

Медицинские вмешательства

04.02.2023 проведена операция: нижнесрединная лапаротомия, биопсия мезентериальных лимфоузлов, резекция участка большого сальника. Продолжительность 90 минут, наркоз интубационный.

Нижнесрединная лапаротомия. В рану выведен инфильтрат. Участок инфильтрированного сальника отделен, резецирован в пределах здоровых тканей. Выделены и взяты на биопсию три мезентериальных лимфоузла (20×15, 15×10 и 10×5 мм). Образовавшийся дефект висцеральной брюшины ушит непрерывным швом (PDS 4/0 (Ethicon, США)). Контроль гемостаза и на инородные тела. Послойные швы на рану.

Динамика и исходы

Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (проведено в ГБУЗ ДККБ)

В доставленном материале мезентериальные ЛУ на разрезе: капсула плотная, темно-багрового цвета, в центре серо-белого цвета пульпа с очагами деструкции. Изготовлены мазки-отпечатки, выставлен диагноз — илеоцекальный опухолевый мезаденит, туберкулез? Лимфома?

Гистологическая структура ЛУ со стертым рисунком строения, слабо выраженным фиброзом стромы, очагами некрозов (рис. 4 А, Б).

Капсула фиброзирована, за капсулой прослеживается лимфоидный инфильтрат. Отмечается инфильтрация крупными элементами с морфологией центробластов, иммунобластов, схожих с клетками Ходжкина. Микроокружение представлено малыми лимфоцитами, гистиоцитами, единичными плазматическими клетками. Проведено иммуногистохимическое исследование с CD20, CD3, CD68, CD30, CD10, Mbt, PAX-5, Fascin, CD15, MUM1, ALK1, EBV. Крупные клетки экспрессируют CD30 (рис. 5 А), MUM1, PAX-5 (рис. 5 Б), Fascin.

Очаговая экспрессия EBER, в том числе на крупных клетках (рис. 6). Реакции с остальными антителами на них негативны. Отсутствует экспрессия Mbt, гистохимическая реакция по Циль — Нильсену негативная.

Заключение (от 07.02.2023): классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз.

07.02.2023 **консультация гематолога:** необходим пересмотр биопсийного материала на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

Послеоперационное течение у пациентки протекало гладко. Проведено медикаментозное лечение: антибактери-

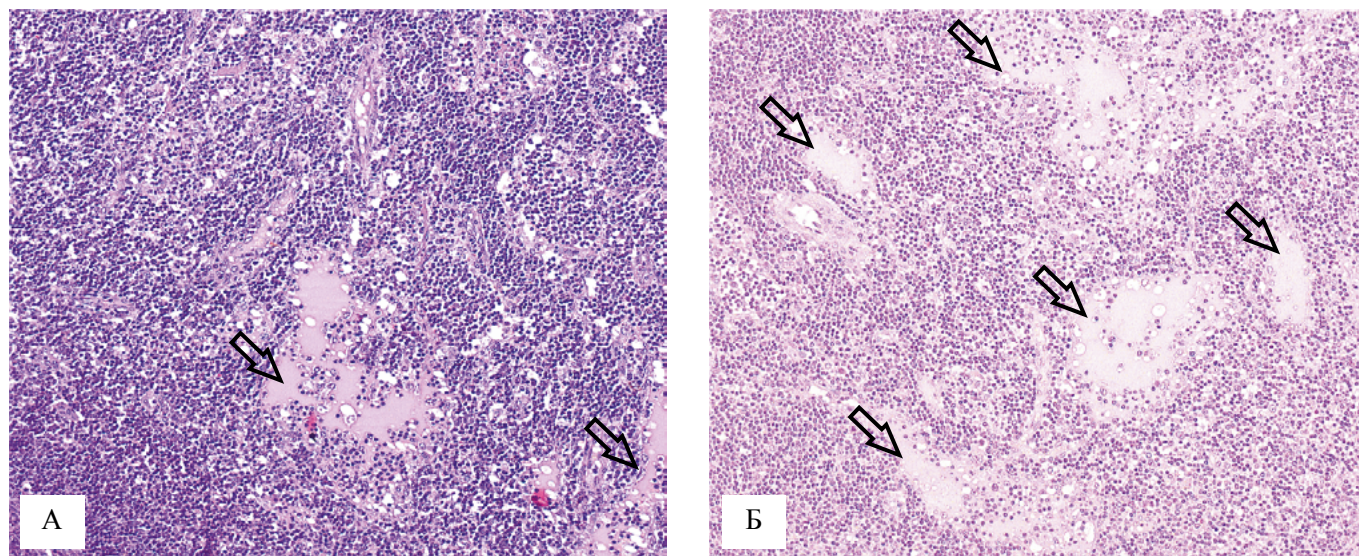


Рис. 4. Пациентка М. Гистологическая картина лимфатического узла. Очаги некроза лимфатического узла (показаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.
Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Patient M.: histology of the lymph node. Foci of lymph node necrosis (arrows). Staining with hematoxylin and eosin. ($\times 200$).
Note: the photos were taken by the authors.

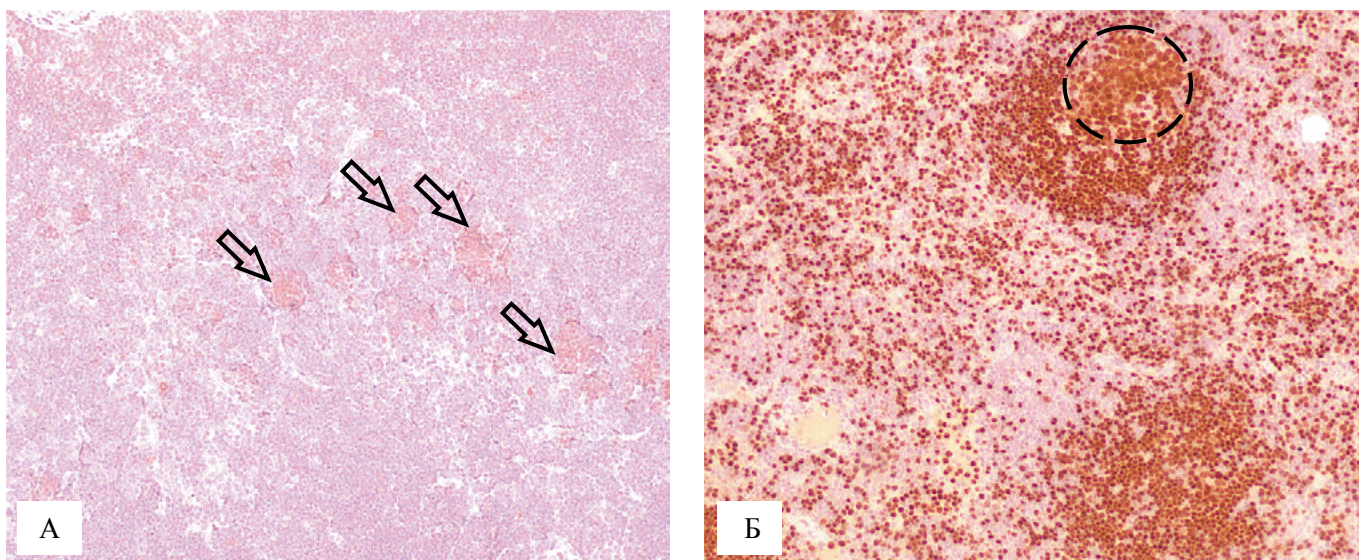


Рис. 5. Пациентка М. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла: А — экспрессия крупными клетками CD30 (показаны стрелками) (увеличение $\times 100$); Б — экспрессия крупными клетками PAX-5 (показано фигурой) (увеличение $\times 200$)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. Patient M.: immunohistochemical analysis of the lymph node. A — CD30 expression by large-sized cells (arrows, $\times 100$); Б — PAX-5 expression by large-sized cells (figure, $\times 200$)

Note: the photos were taken by the authors.

альная терапия (цефатоксим + сульбактам в/в по 1 г 3 раза в сутки 7 дней), анальгетики (кетопрофен 1 мл — 50 мг в/в № 3), перевязки. Швы сняты на 9-е сутки, заживление операционных ран первичным натяжением. Ребенок выписан из хирургического отделения домой на 10 сутки без осложнений с нормальной температурой тела. Дальнейшее наблюдение педиатра по месту жительства и гематолога в поликлинике ГБУЗ ДККБ (не реже 1 раза в 6 месяцев).

Результат пересмотра биопсийного материала в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (от 17.02.2023). Материал представлен фрагментами ткани ЛУ, покрытого толстой соединительной капсулой с воспалительной инфильтрацией, пролиферирующими кровеносными сосудами. Гистоархитектоника ЛУ частично стерта за счет очагов клеточных скоплений в состоянии некробиотического кариорексиса (рис. 7).

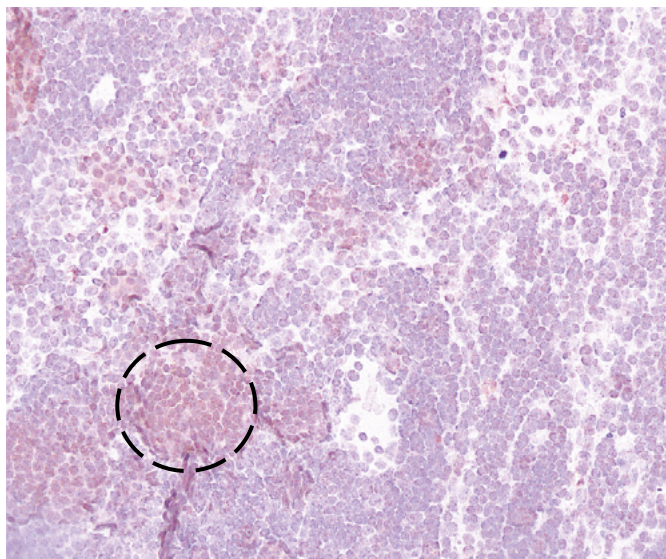


Рис. 6. Пациентка М. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла. Экспрессия крупными клетками EBER (показано фигурой). Увеличение $\times 200$
Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Patient M.: immunohistochemical analysis of the lymph node. EBER expression by large-sized cells (figure, $\times 200$)

Note: the photo was taken by the authors.

Также в паренхиме наблюдаются немногочисленные первичные и вторичные лимфоидные фолликулы, межфолликулярные пространства выполнены многочисленными мелкими лимфоцитами, гистиоцитами и крупными активированными лимфоидными клетками. При ИГХ исследовании выявлена экспрессия CD20/Pax5, CD3 на В- и Т-лимфоцитах, отсутствует экспрессия CD30, EBV (рис. 8).

Заключение: признаки лимфаденита Кикучи — Фуджимото, кариоректическая стадия.

Окончательный диагноз: болезнь Кикучи — Фуджимото.

30.08.2023 консультация гематолога ГБУЗ ДККБ: состояние девочки удовлетворительное, болевой абдоминальный синдром не рецидивирует, появления новых симптомов не отмечено. На УЗИ органов брюшной полости (от 30.08.2023 ГБУЗ ДККБ) — патологии не выявлено. Общий анализ крови (от 28.08.2023, проведены в поликлинике по месту жительства): лейкоциты $6,12 \times 10^9/\text{л}$ ($(5-12) \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты 36,4% (24–54%), нейтрофилы 54,6% (35–65%), моноциты 7,2% (1–8%), базофилы 1% (0–1%), эозинофилы 0,8% (0,5–6%), тромбоциты $274 \times 10^9/\text{л}$ ($(140-450) \times 10^9/\text{л}$), эритроциты $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ($(3,5-4,7) \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин 124 г/л (110–145 г/л), СОЭ — 7 мм/час (2–20 мм/час). Рекомендовано повторное посещение через 6 месяцев.

Прогноз

Прогноз БКФ, как правило, благоприятный. По данным литературы, бывают рецидивы лимфаденита, и данные па-

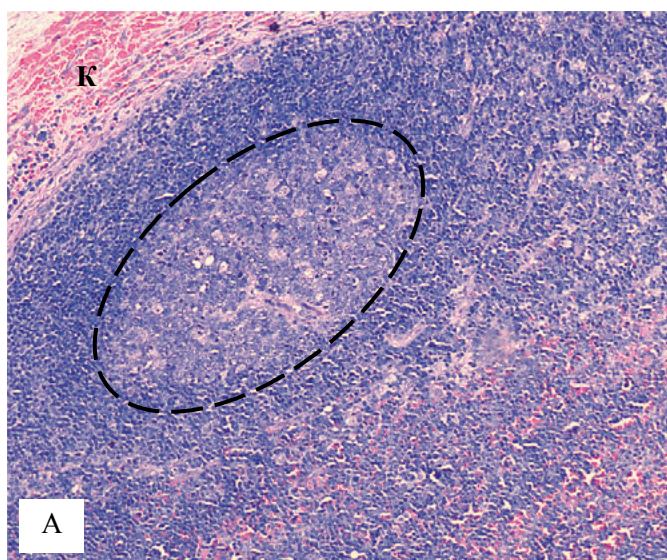
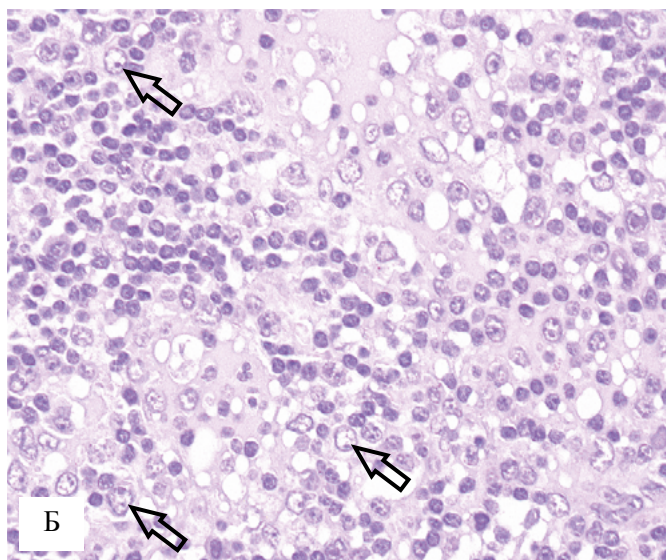


Рис. 7. Пациентка М. Гистологическая картина лимфатического узла: А — утолщенная капсула лимфатического узла (К), очаги клеточных скоплений в состоянии некробиотического кариорексиса (показано фигурой) (окраска азур II — эозином, увеличение $\times 100$); Б — клетки в состоянии некробиотического кариорексиса (показаны стрелками) (окраска гематоксилином — эозином, увеличение $\times 400$)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 7 Patient M.: histology of the lymph node. A — thickened capsule of the lymph node (K), foci of cellular aggregates in the state of karyorrhexis (figure), staining with Azure II-eosin, $\times 100$; Б — cells in the state of karyorrhexis (arrows), staining with hematoxylin — eosin, $\times 400$

Note: the photos were taken by the authors.



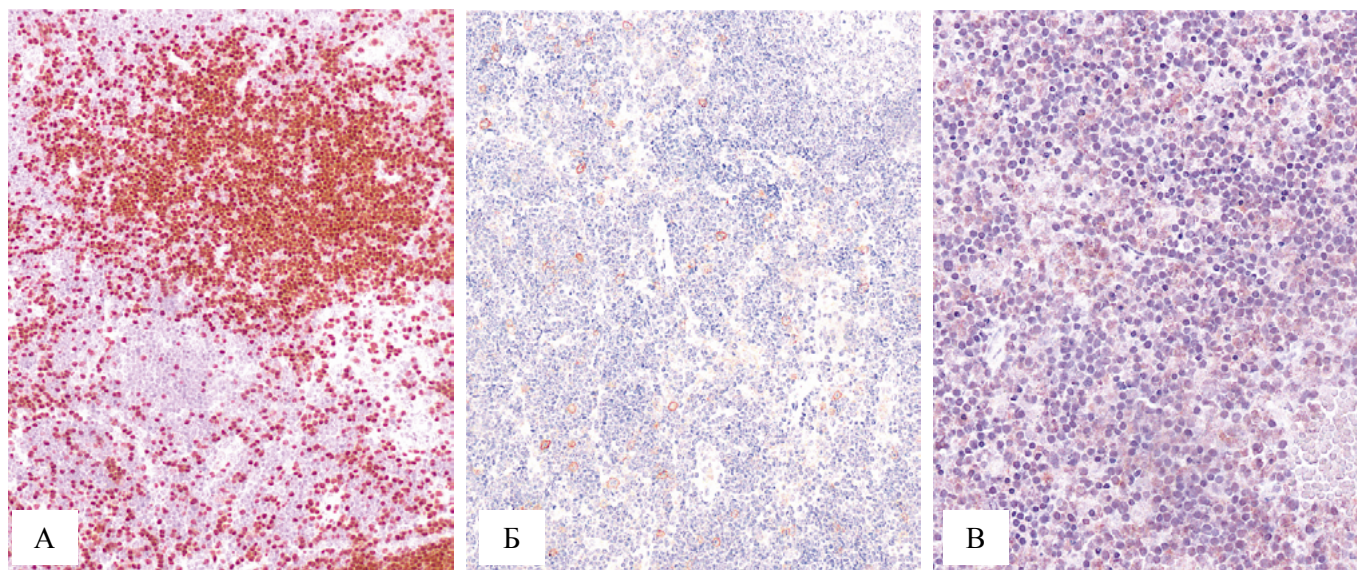


Рис. 8. Пациентка М. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла: А — экспрессия Pax5 T- и B-лимфоцитами (увеличение $\times 100$); Б — экспрессия CD30 T- и B-лимфоцитами отсутствует (увеличение $\times 100$); В — экспрессия EBV T- и B-лимфоцитами отсутствует (увеличение $\times 200$)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 8. Patient M.: immunohistochemical analysis of the lymph node. A — Pax5 expression by T- and B-lymphocytes ($\times 100$); Б — no CD30 expression by T- and B-lymphocytes ($\times 100$); В — no EBV expression by T- and B-lymphocytes ($\times 200$)

Note: the photos were taken by the authors.

пациенты в группе риска по развитию аутоиммунных заболеваний [16, 19].

ОБСУЖДЕНИЕ

Поводом для госпитализации пациента послужил длительный болевой абдоминальный синдром без лихорадки, диспепсии и нарушения стула. УЗИ органов брюшной полости показало увеличение внутрибрюшных ЛУ с инфильтрацией сальника в мезогастрии справа, в связи с чем не исключался аппендицит нетипичной локализации. Диагностическая лапароскопия в зоне илеоцекального перехода выявила конгломерат мезентериальных ЛУ с подпаянной прядью большого сальника. После нижнесрединной лапаротомии три мезентериальных ЛУ взяты на биопсию. В результате гистологического исследования ЛУ выявлены очаги фиброза и некроза, а инфильтрация представлена крупными элементами с морфологией центробластов, иммунобластов, схожих с клетками Ходжкина. При ИГХ исследовании крупные клетки экспрессируют CD30, MUM1, PAX-5, Fascin. В связи с этим не исключается классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз. Диагноз взят под сомнение. И результат пересмотра биопсийного материала в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» показал очаги клеточных скоплений в состоянии некробиотического кариорексиса, экспрессию лимфоцитами CD3, отсутствие экспрессии CD30, что характерно для лимфаденопатии Кикучи — Фуджимото в кариоректической стадии [9, 11].

Согласно литературным данным БКФ чаще всего сопровождается поражением шейных ЛУ, а поражение других групп ЛУ менее характерно, и еще реже встречается ге-

нерализованная лимфаденопатия [3, 11]. Среди экстранодальной симптоматики преобладают лихорадка, похудание, и реже встречаются увеличение печени и селезенки, кожные высыпания, артралгии. В нами описанном клиническом случае заболевание дебютировало с поражения мезентериальных ЛУ и болевой абдоминальный синдром, что натолкнуло в первую очередь на острую хирургическую патологию (аппендицит), а в последующем на лимфому Ходжкина. Тем не менее есть немногочисленные зарубежные публикации описания клинических случаев с поражением мезентериальных ЛУ у взрослых пациентов, в которых диагноз БКФ устанавливался только после биопсии ЛУ и был неожиданной находкой [5].

БКФ — редкое заболевание и еще реже встречается у детей. Поэтому на сегодняшний день отсутствуют данные о распространенности и заболеваемости данной патологией в популяциях. В связи с этим настороженность врачей к данной лимфаденопатии крайне низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай показал сложность диагностики редкой формы лимфаденопатии — болезни Кикучи — Фуджимото (некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит). Это связано, прежде всего, с отсутствием опыта ведения таких пациентов и отсутствием специфичной гистологической картины биоптата ЛУ. В данном случае клинически у пациента была выявлена только лимфаденопатия мезентериальных ЛУ, которая спровоцировала болевой абдоминальный синдром, послуживший причиной обращения в хирургический стационар, где с диагностической целью была проведена лапароскопия. Обнаружив конгломерат мезентериальных ЛУ, провели нижнесредин-

ную лапаротомию, и ЛУ были взяты на гистологическое исследование. В круг дифференциального диагноза были включены лимфомы, инфекционный лимфаденит, аутоиммунные заболевания. Данные гистологического исследования ЛУ говорили в пользу лимфомы Ходжкина. При этом увеличение ЛУ в других группах, лихорадка, похудание и изменения в анализе периферической крови у пациента

отсутствовали. Что поставило под сомнение диагноз лимфомы Ходжкина, который мог привести к ненужной и агрессивной терапии. Несмотря на благоприятный исход, в большинстве случаев при данной лимфаденопатии необходимо дальнейшее наблюдение, связанное с возможным рецидивом заболевания и риском развития аутоиммунного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Salamat S, Chan J, Jolly K, Powell G, Harrison K, Ahanger S, Hari C. Kikuchi-Fujimoto Disease and Prognostic Implications. *Head Neck Pathol.* 2020;14(1):272–275. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01026-0>
2. Alakkad A, Alakkad M. Kikuchi-Fujimoto disease. *International Journal of Advances in Medicine.* 2022;8(9):1419–1422. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20213248>
3. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, Meyer O, Rapp C, Deligny C, Godeau B, Aslangul E, Lambotte O, Papo T, Pouchot J, Hamidou M, Bachmeyer C, Hachulla E, Carmoi T, Dhote R, Gerin M, Mekinian A, Stirnemann J, Charlotte F, Farge D, Molina T, Fain O. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):372–382. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>
4. Bernardo M, Lança A, Quadros C, Gonçalo Marques J, Costa-Reis P. Kikuchi-Fujimoto disease — a case report of a paediatric patient. *ARP Rheumatol.* 2022;1(1):87–92
5. Fiori M, Spina P, Monotti R, Salvadé I. Abdominal Kikuchi-Fujimoto lymphadenopathy: an uncommon presentation of a rare disease. *BMJ Case Rep.* 2022;15(2):e244732. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244732>
6. Kellner D, Temelkova T, Greeley A, Saito A. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Report of Fever and Lymphadenopathy in a Young White Man. *Fed Pract.* 2023;40(1):22–27. <https://doi.org/10.12788/fp.0347>
7. Rakesh P, Alex RG, Varghese GM, Mathew P, David T, Manipadam MT, Nair S, Abraham OC. Kikuchi-fujimoto disease: clinical and laboratory characteristics and outcome. *J Glob Infect Dis.* 2014;6(4):147–150. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.145234>
8. Choi S, Choi HS, Ryu YJ, Kim JY, Paik JH, Ahn S, Lee H. Characterization of Kikuchi-Fujimoto Disease in Children and Risk Factors Associated with Its Course. *J Pediatr.* 2023;260:113515. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113515>
9. Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1341–1346. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0219-RA>
10. Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю., Михайлова Н.Б., Тер-Григорян А.С., Криволапов Ю.А. Болезнь Кикучи — Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. *Онкогематология.* 2022;17(4):48–59. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59>
11. Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu., Mikhailova N.B., Ter-Grigoryan A.S., Krivolapov Yu.A. Kikuchi-Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Oncohematology.* 2022;17(4):48–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59>
12. Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica.* 2016;108(3):120–129.
13. Rosado FG, Tang YW, Hassserjian RP, McClain CM, Wang B, Mosse CA. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8. *Hum Pathol.* 2013;44(2):255–259. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.016>
14. Chong Y, Kang CS. Causative agents of Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(11):1890–1897. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.08.019>
15. Takahashi K, Okura Y, Shimomura M, Taniguchi K, Nawate M, Takahashi Y, Kobayashi I. Development of Sjögren's syndrome following Kikuchi-Fujimoto disease — A sibling case. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15524. <https://doi.org/10.1111/ped.15524>
16. Aun JA, Hubbard MJ. Kikuchi-Fujimoto Disease Heralding Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Osteopath Assoc.* 2020;120(12):934–939. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.137>
17. Zhang D, Su GX, Wu FQ, Zhu J, Kang M, Xu YJ, Li M, Lai JM. [Clinical features and prognosis of 118 children with histiocytic necrotizing lymphadenitis]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2023;61(6):533–537. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20230110-00020>
18. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(2):289–293. <https://doi.org/10.5858/134.2.289>
19. Chisholm KM, Bohling SD, Tsuchiya KD, Paulson VA. A Malignant Mimicker: Features of Kikuchi-Fujimoto Disease in the Pediatric Population. *Pediatr Dev Pathol.* 2022;25(5):538–547. <https://doi.org/10.1177/10935266221103882>
20. Selvanathan SN, Suhumaran S, Sahu VK, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Kikuchi-Fujimoto disease in children. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(3):389–393. <https://doi.org/10.1111/jpc.14628>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Савельева Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Триль Виктория Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

Брисин Юрий Викторович — ассистент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0008-2443-0861>

Лебедев Владимир Вениаминович — кандидат медицинских наук, врач-гематолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-5687-2340>

Авраменко Анастасия Викторовна — врач-гематолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0009-0003-7590-0038>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Natalia V. Saveleva✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Victoriya E. Tril — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

Yury V. Brisin — Assistant, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0009-0008-2443-0861>

Vladimir V. Lebedev — Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0001-5687-2340>

Anastasia V. Abramenko — Hematologist, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0009-0003-7590-0038>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Гиперсенситивный пневмонит у ребенка (данные шестилетнего наблюдения): клинический случай

В.С. Чулков¹, Л.В. Медведева²✉, Е.Е. Минина², Е.В. Фастаковская³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41, г. Великий Новгород, 173003, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск», ул. Воровского, д. 16, г. Челябинск, 454092, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гиперсенситивный пневмонит является редким интерстициальным заболеванием легких, которое требует дифференциальной диагностики с большим спектром нозологий. В то же время распространенность гиперсенситивного пневмонита в популяции остается неуточненной, что в том числе связано с низкой осведомленностью врачей различных специальностей относительно этого заболевания, а также трудностями диагностики. Многими авторами подчеркивается необходимость детального анализа профессиональных и бытовых факторов, воздействующих на пациента, как одного из важнейших этапов в диагностике гиперсенситивного пневмонита. Прогноз гиперсенситивного пневмонита у детей более благоприятный, чем у взрослых, возможно полное клиничко-функциональное восстановление в большинстве случаев, если устранен причинно-значимый антиген. **Описание клинического случая.** Представлены данные шестилетнего наблюдения девочки 9 лет. В течение 6 месяцев до обращения появились респираторные жалобы (одышка, затрудненное дыхание, приступы сухого кашля), плохая переносимость физической нагрузки, выраженная утомляемость. Наблюдалась и получала лечение по поводу бронхиальной астмы у пульмонолога без существенного клинического улучшения. В дальнейшем в областном центре благодаря тщательному сбору анамнестических и клинических данных, использованию современных лабораторных и инструментальных ресурсов была проведена большая работа по дифференциальной диагностике и верификации заболевания, было подобрано эффективное лечение и даны рекомендации по коррекции воздействующих факторов (смена места жительства и условий проживания). Показано четкое улучшение клиничко-лабораторных и инструментальных данных за время наблюдения, значимый эффект был достигнут уже через год от начала терапии. Улучшились объемные и скоростные показатели спирометрии, отсутствовали рестриктивные нарушения, наиболее показательны изменения при проведении компьютерной томографии высокого разрешения в динамике. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует, что необходимо уделять особое внимание тщательному сбору анамнеза и выявлению возможных причинных факторов. Особенностью заболевания является возможность обратного развития симптомов, стойкой ремиссии и благоприятный прогноз при своевременной диагностике, лечении и устранении причинного фактора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерстициальные заболевания легких, гиперсенситивный пневмонит, дети

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чулков В. С., Медведева Л. В., Минина Е. Е., Фастаковская Е. В. Гиперсенситивный пневмонит у ребенка (данные шестилетнего наблюдения): клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32 (1):74–86. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-74-86>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законных представителей (родителей) пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 27.01.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ: В. С. Чулков, Л. В. Медведева, Е. Е. Минина, Е. В. Фастаковская — формирование идеи; Л. В. Медведева, Е. Е. Минина, Е. В. Фастаковская — разработка концепции и дизайна исследования; Л. В. Медведева, Е. Е. Минина — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, обзор литературы; Е. В. Фастаковская — анализ и интерпретация рентгенологических данных; В. С. Чулков, Л. В. Медведева, Е. Е. Минина, Е. В. Фастаковская — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В. С. Чулков, Л. В. Медведева, Е. Е. Минина, Е. В. Фастаковская — принятие ответственности за все аспекты работы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Медведева Лариса Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: larisa-medved@yandex.ru. Адрес: ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454141, Россия

Получена: 27.01.2024 / Получена после доработки: 26.11.2024 / Принята к публикации: 13.01.2025

Hypersensitivity pneumonitis in a child (observational data for six years): A clinical case

Vasily S. Chulkov¹, Larisa V. Medvedeva^{2✉}, Elena E. Minina², Elena V. Fastakovskaya³

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Bolshaya Sankt-Petersburgskaya str., 41, Veliky Novgorod, 173003, Russia

² South Ural State Medical University, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454141, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 16, Chelyabinsk, 454092, Russia

ABSTRACT

Background. Hypersensitivity pneumonitis refers to a rare interstitial lung disease that requires differential diagnosis with a large spectrum of nosologies. However, the prevalence of hypersensitivity pneumonitis in the population remains unclear, partly due to low awareness among healthcare professionals of various specialties regarding this condition, as well as diagnostic challenges. Many authors emphasize the necessity of a detailed analysis of professional and environmental factors affecting the patient as one of the crucial steps in diagnosing hypersensitivity pneumonitis. The prognosis for hypersensitivity pneumonitis in children is more favorable than in adults, with complete clinical and functional recovery possible in most cases if the causative antigen is eliminated. **Case description.** The paper presents data from a six-year observation of a 9-year-old girl. Within six months prior to her consultation, she developed respiratory complaints (shortness of breath, respiratory distress, fits of dry coughing), poor tolerance to physical exertion, and chronic weakness. She was monitored and treated for bronchial asthma by a pulmonologist without significant clinical improvement. Subsequently, specialists at a regional center conducted extensive work on differential diagnosis and verification of the disease through meticulous collection of anamnesis and clinical data and the use of modern laboratory and instrumental resources. Effective treatment was selected, and recommendations were given in order to correct influencing factors (change of residence and living conditions). A clear improvement in clinical, laboratory, and instrumental data was demonstrated over the observation period, with significant effects achieved within a year from the start of therapy. Improvements were noted in both volume and flow parameters on spirometry, with no restrictive disorders observed; the most indicative changes were revealed in the dynamics of high-resolution computed tomography. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the necessity of paying special attention to thorough history-taking and identifying potential causal factors. A distinctive feature of the disease consists in reversible symptoms, sustained remission, and a favorable prognosis under conditions of timely diagnosis, treatment, and removal of the causal factor.

KEYWORDS: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, children

FOR CITATION: Chulkov V.S., Medvedeva L.V., Minina E.E., Fastakovskaya E.V. Hypersensitivity pneumonitis in a child (observation data for six years): A clinical case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):74–86. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-74-86>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Written informed voluntary consent was received from the legal representatives of the patient (parents) for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing — 27.01.2024).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: V.S. Chulkov, L.V. Medvedeva, E.E. Minina, E.V. Fastakovskaya — idea development; L.V. Medvedeva, E.E. Minina, E.V. Fastakovskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; L.V. Medvedeva, E.E. Minina — conducting research, analysis and interpretation of the results, literature review; E.V. Fastakovskaya — analysis and interpretation of X-ray data; V.S. Chulkov, L.V. Medvedeva, E.E. Minina, E.V. Fastakovskaya — drafting the manuscript and preparing its final version; V.S. Chulkov, L.V. Medvedeva, E.E. Minina, E.V. Fastakovskaya — taking responsibility for all aspects of the work, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Larisa V. Medvedeva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Pediatrics, South Ural State Medical University. E-mail: larisa-medved@yandex.ru. Address: Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454141, Russia

Received: 27.01.2024 / Revised: 26.11.2024 / Accepted: 13.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Гиперсенситивный пневмонит (ГП, гиперчувствительный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) — интерстициальное заболевание легких, характеризующееся иммунологически индуцированным воспалением легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и дыхательных путей вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ¹ [1]. Наибольшее значение в качестве причинно-значимого фактора в настоящее время придается термофильным актиномицетам, а также антигенам животного и грибкового происхождения [2, 3]. Популярна гипотеза о «двух попаданиях», когда наличие генетической предрасположенности в сочетании с воздействием провоцирующего антигена приводят к реализации болезни [2]. Описаны случаи развития ГП при курении электронных сигарет, а также повреждение ткани легкого при пассивном курении [4]. ГП имеет переменное течение и прогноз: от полностью обратимого процесса до развития легочного фиброза. Это зависит от состава вдыхаемых антигенов, времени контакта с ними и степени реактивности организма [5].

ГП — достаточно редкое интерстициальное заболевание легких, до сегодняшнего дня распространенность ГП в популяции остается неуточненной, что в том числе связано с низкой осведомленностью врачей различных специальностей относительно этого заболевания, а также трудностями диагностики. Многими авторами подчеркивается необходимость детального анализа профессиональных и бытовых факторов, воздействующих на пациента, как одного из важнейших этапов в диагностике ГП. В детской практике рекомендации по диагностике ГП сложно применять в связи с трудностью оценки функции легких и проведения провокационных тестов [1, 6–9].

Иммунологические исследования при ГП в основном сосредоточены на выявлении специфических иммуноглобулинов (IgG) к причинно-значимому антигену. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) является самым чувствительным методом визуализации ГП и фиброза легких, патологические изменения удается выявить более чем у 90% пациентов. Основой медикаментозной терапии до настоящего времени являются системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, применение которых наиболее эффективно. В то же время ключевую роль играет исключение контакта с причинно-значимым антигеном. Основными причинами неблагоприятного исхода при ГП являются продолжающийся контакт с аллергеном, поздняя диагностика ГП и неадекватная лекарственная терапия [2, 9, 10]. Прогноз ГП у детей более благоприятный, чем у взрослых, возможно полное клинико-функциональное восстановление в боль-

шинстве случаев, если устранен причинно-значимый антиген² [3, 9, 10].

Нами проанализирован клинический случай гиперсенситивного пневмонита у девочки 9 лет, представлены данные шестилетнего наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Девочка Э., 9 лет, в сопровождении мамы обратились за консультацией аллерголога-иммунолога на кафедру факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), расположенную на базе государственного автономного учреждения здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск» (ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1 г. Челябинск») 12.01.2018 с жалобами на одышку, затрудненное дыхание, периодические приступы сухого кашля.

Анамнез заболевания: со слов мамы в течение последних 6 месяцев родители обратили внимание на появление учащенного дыхания в покое (до 32 в минуту) в дневное и ночное время, плохую переносимость физической нагрузки (при подъеме по лестнице, на уроках физкультуры — усиление кашля, затруднение дыхания), выраженную утомляемость при повседневной активности. Ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства и направлен к пульмонологу. Были выполнены рентгенография грудной клетки (патологии не выявлено); спирометрия (крайне резкое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), нарушение проходимости дыхательных путей, которые связали с неправильным выполнением дыхательных маневров); общий иммуноглобулин Е (IgE) (норма); цитология назального секрета (эозинофилия до 10 в поле зрения) и выставлен диагноз: Бронхиальная астма. Круглогодичный аллергический ринит. Начата базисная терапия монтелукастом 5 мг/сутки, затем будесонидом 500 мкг/сутки сроком на 3 месяца, без эффекта. Пикфлоуметрия не проводилась, гипоаллергенную диету не соблюдает.

Анамнез жизни: Беременность протекала на фоне носительства цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) на сроке 30 недель беременности. Роды первые, срочные, нетугое обвитие пуповины, масса тела 2940 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Нервно-психическое развитие по возрасту. Со слов родителей, в течение последнего года отмечается небольшой дефицит веса, который связывают с плохим аппетитом. Привита по возрасту. Из перенесенных заболе-

¹ Лев Н.С., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Костюченко М.В., Богорад А.Е., Соколова Л.В., Зорина И.Е., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Шмелев Е.И., Симонова О.И., Горинова Ю.В. Гиперсенситивный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) у детей (диагностика и лечение). Клинические рекомендации. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;4:10–17.

² Моногарова Н.Е., Семендяева А.В., Шевченко Д.Ф., Цирковская Е.Р., Кондратюк Р.Б. Случай гиперсенситивного пневмонита в практике врача-терапевта. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2021;2:20–24.

ваний: ветряная оспа, ОРВИ 2–3 раза в год. При тщательном изучении медицинской документации установлено, что перенесла 3 бронхопневмонии (в возрасте 3, 7 и 9 лет), 4 эпизода обструктивного бронхита, два из которых тяжелой степени и потребовали госпитализации. В школе учится на «хорошо» и «отлично». До 8 лет занималась танцами, перестала посещать в связи с утомляемостью.

Микрорасология: с рождения проживает в деревне в старом частном доме, старые ковры, перьевая подушка, плесень, животные (кошка, которая взята в дом за 2 месяца до появления первых симптомов заболевания), папа курит, есть домашнее хозяйство (овцы, куры, коровы).

Аллергологический анамнез: С рождения при нарушении диеты — высыпания на коже, в старшем возрасте при употреблении киви — сыпь.

Наследственный анамнез: у бабушки экзема. Есть младшая сестра 6 лет, здорова.

Физикальная диагностика

Ребенок астенического телосложения, ИМТ 12,1 кг/м² (масса тела 22 кг, рост 135 см), Z-score — 3,22 (программа «Anthro Plus»). Состояние средней степени тяжести, самочувствие нарушено. Девочка в сознании, ориентирована. Температура 36,7 °С. Кожные покровы бледные, сухие, на коже живота и верхних конечностей единичные папулезные элементы. Отмечается периорбитальный и периоральный цианоз. Дыхание через нос умеренно затруднено за счет отека слизистой. Слизистая носа розовая. Периферические лимфоузлы пальпируются в заднее-шейной, переднее-шейной, поднижнечелюстной группах, единичные, эластичные, подвижные до 0,7 см. Воронкообразная деформация грудной клетки, дыхание поверхностное, вдох затруднен, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхания (ЧД) 32 в минуту, сатурация (SpO₂) 94–97%. Перкуторно над легкими коробочный звук с обеих сторон. При аускультации легких дыхание ослаблено по всем полям, по задней поверхности выслушиваются диффузные крепитирующие хрипы. Границы сердца перкуторно не расширены. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100–129 в минуту, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

В связи с тяжестью состояния для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и подбора терапии ребенок с приема экстренно отправлен на госпитализацию в детское аллергологическое отделение ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1 г. Челябинск».

Предварительный диагноз

Бронхиальная астма средней степени тяжести, неконтролируемое течение, обострение. Круглогодичный аллергический ринит, обострение. Пищевая аллергия. Белково-энергетическая недостаточность умеренная. Исключить интерстициальные заболевания легких.

Временная шкала

Хронология развития болезни у девочки Э. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры

(выполнены в детском аллергологическом отделении ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1 г. Челябинск» в период госпитализации январь 2018г.).

Лабораторные исследования (референсные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (глюкоза, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий билирубин, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок), **иммунологические исследования крови:** иммуноглобулины: общий IgE, A, M, G, хлориды пота — все показатели в пределах референсных значений. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — 99 у/е (20–88 у/е), мелкие, коэффициент ЦИК — 1,68 (менее 1,5).

В серии мазков носового секрета (риноцитогарма) значимого количества эозинофилов не выявлено. В анализе индуцированной мокроты (до начала терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)) выявлен смешанный воспалительный фенотип (2,5% эозинофилов, 88% нейтрофилов), снижение содержания альвеолярных макрофагов (12%), что могло соответствовать картине бронхиальной астмы БА [11]. Описано, что в индуцированной мокроте пациентов с ГП обнаруживаются неспецифические изменения, лимфоцитоз и снижение макрофагов. Но современные исследования предлагают использовать биомаркеры, которые могут играть важную роль в диагностике интерстициальных заболеваний легких, такие как YKL-40 (хитиназа 3-подобная-1) и KL-6 (Кребс фон ден Лунген-6) в мокроте [12].

Выявлена *специфическая сенсibilизация* (повышение IgE) к бытовым (библиотечная и домашняя пыль, клещ *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), эпидермальным (шерсть собаки, кошки, перо подушки) аллергенам — 3-й класс; грибковая панель — 1–3-й класс. Уровни иммуноглобулинов класса G не определялись в связи с отсутствием технической возможности.

Антинуклеарные антитела (АТ) к антигенам (-nRNP, — Sm, — SS-A, — Ro-52, — SS-B, — Scl-70, — PM-Scl, — Jo-I, — CENP B, — PCNA), к нуклеосомам, гистонам, рибосомальному протеину P9; АТ к фосфолипидам IgG — не обнаружены.

Инструментальные исследования

Электрокардиография (ЭКГ) — в пределах нормы.

По данным *спирометрии* (% от нормы) в покое резко снижены жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 45%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 46%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — 48%, пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 65%, максимальная объемная скорость выдоха 75% (МОС_{75%}) — 43%. Проба с сальбутамолом отрицательная. На физическую нагрузку ухудшение ОФВ₁ на 12%, ПСВ и МОС на 14%. Врачом, проводившим исследование, отмечено, что девочка с трудом выполняет дыхательные маневры.

Ежедневный *мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ):* ПСВ на уровне 75–96% от нормы, суточный разброс — 0–17%.



Рис. 1. Хронология развития болезни у девочки Э.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1 г. Челябинск» — государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»; ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ — обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **Диагностические процедуры** (выполнены в детском аллергологическом отделении ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1 г. Челябинск» в период госпитализации в январе 2018 г.).

Лабораторные исследования (референсные значения указаны в скобках)

Fig. 1. Patient E.: course of disease, key events and prognosis

Notes: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ФГБОУ ВО ЮУГМУ — South Ural State Medical University; ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» — City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk, Russia; ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ — Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

Diagnostic procedures (performed in the Pediatric Allergology Department of the City Clinical Hospital No. 1 (Chelyabinsk, Russia) during hospitalization in January 2018).

Laboratory studies (reference values are indicated in parentheses).

Рентгенография легких в 2-х проекциях. Фокусов инфильтрации четко не выявлено. Грудная клетка вздута, корни легких малоструктурны. Купол на 7-м ребре. Плевра справа утолщена. Усиление легочного рисунка с 2-х сторон. Косвенные признаки бронхита.

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР): Пневматизация легких во всех долях умеренно и диффузно снижена за счет утолщения периферического (преимущественно внутридолевого) интерстиция, на этом фоне визуализируются множественные центрилобулярные уплотнения размерами до 1,5–2 мм. В S9 нижней доли справа субплевральный участок вздутия легочной ткани. Справа визуализируются локальные утолщения и фибротизация междолевой плевры размерами до 4×5 мм. Бронхи 1–3 порядка проходимы, просветы сегментарных и субсегментарных бронхов незначительно расширены, стенки их утолщены. Заключение: КТ-картина соответствует гиперчувствительному пневмониту.

Консультация специалиста

Фтизиатр: диагноз: вираж туберкулиновых проб. Реакция Манту — за 2008–2014 гг. данных нет, 2015 г. — отрицательно, 2016 г. — 6 мм, 2017 г. — 7 мм.

Клинический диагноз

С учетом полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз: J67.9 Гиперсенситивный пневмонит, хроническое течение. ДН 1–2 ст. Круглогодичный аллергический ринит легкой степени, неполная ремиссия. Пищевая аллергия (киви — сыпь). Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Вираз туберкулиновых проб.

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза включался большой спектр заболеваний, прежде всего бронхиальная астма (БА), а также муковисцидоз, туберкулез, другие интерстициальные болезни легких (пневмониты при диф-

фузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, васкулиты)), бронхолегочный аспергиллез. В клинической картине всех этих заболеваний доминируют такие неспецифические симптомы, как одышка и кашель. Однако при пневмонитах одышка чаще всего носит инспираторный характер, при муковисцидозе, аспергиллезе и БА — экспираторный. Кроме того, симптомы ГП достаточно часто сопровождаются лихорадкой, снижением массы тела, но данные жалобы могут быть характерны и для туберкулезной интоксикации. Патогномоничных симптомов ГП не существует, поэтому до постановки правильного диагноза заболевание лечат как БА без существенного клинического улучшения [9]. Ключевую роль в установлении диагноза играют лабораторные и инструментальные методы исследования.

В свою очередь, для БА является характерным наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания и свистящих хрипов при аускультации легких, удлинение выдоха, уровень эозинофилов в мокроте более 2,5 %, изменения параметров спирометрии по обструктивному типу, выявление специфической сенсибилизации.

Для диагностики легочного аспергиллеза необходимы наличие одной или нескольких полостей с грибковым конгломератом («грибковый шар») на рентгенограмме органов грудной клетки, а также прямое (при микроскопии мокроты, культуральным методом) или иммунологическое подтверждение аспергиллезной инфекции (IgG к *Aspergillus spp*). Кроме того, у пациентов с аспергиллезом возможна эозинофилия в крови и мокроте, высокий уровень общего IgE (более 500 МЕ/л).

При легочной форме муковисцидоза симптомы появляются в раннем возрасте: малая прибавка в весе при нормальном аппетите, частые ОРВИ, постоянный кашель с густой слизисто-гнойной мокротой, повторные затяжные (всегда двусторонние) пневмонии и бронхиты, сухие и влажные хрипы при аускультации легких. Кроме того, практически всегда выявляются гастроинтестинальные симптомы: стеаторея, полифекалия. В дальнейшем у больных развиваются бронхоэктазы, деформация фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Спирометрия выявляет выраженные обструктивные нарушения. С высокой вероятностью на наличие муковисцидоза указывает потовый тест (уровень хлоридов пота > 60 мэкв/л), диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием.

Для туберкулезной инфекции характерен длительный субфебрилитет, снижение аппетита, потеря веса или отсутствие прибавки, потливость. Для диагностики используют иммунодиагностические тесты *in vivo* (проба Манту, диаскинтест) и *in vitro*.

Диагностика поражений легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДЗСТ) (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты, дерматомиозит и др.) основана на учете специфических клинических проявлений («бабочка» на лице, «дерматомиозитовые очки», язвенные поражения дистальных фа-

ланг пальцев) и экстрапульмональных признаков (например, нефрит, поражение суставов и глаз). Серологические методы обнаружения анти-SSA/SSB, АТ (Ro/La), антирибонуклеопротеина, АТ к топоизомеразе (anti-Scl70), антицентромерных АТ, АТ к двуспиральной ДНК (ds-DNA), антисинтетазных АТ (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS и др.) имеет ключевое значение в диагностике ДЗСТ.

К признакам ГП относят рецидивирующий характер респираторных симптомов, инспираторная крепитация в легких, появление симптомов через 4–8 ч после экспозиции «виновного» антигена и потеря массы тела. Следует подчеркнуть, что используемые для диагностики специфические IgG-антитела указывают только на воздействие данного антигена, но не являются маркером заболевания, поэтому сбор подробного анамнеза пациента, выяснение условий проживания являются крайне важными. Диагноз подтверждается наличием характерных и типичных для ГП изменений по данным КТБП легких³ [13].

Медицинские вмешательства

Назначен будесонид 500 мкг/сутки через небулайзер и ингаляции беродуала в течение 7 дней.

Динамика и исходы

20.01.2018 ребенок был выписан в состоянии средней степени тяжести по заболеванию. Самочувствие при выписке удовлетворительное. Назначен будесонид 1000 мкг/сутки через небулайзер на 3 месяца, рекомендован регулярный осмотр лечащим врачом (каждые 1–2 месяца).

Консультация аллерголога-иммунолога от 22.03.2018: в связи с недостаточным эффектом (сохраняющаяся одышка) доза будесонида увеличена до 1500 мкг/сутки.

Первая положительная динамика появилась через 4–5 месяцев от начала терапии. В январе 2019 года по рекомендации лечащего врача сменили место проживания в старом деревенском доме на благоустроенную квартиру. Со слов родителей, после посещения старого дома возникало увеличение ЧД, кашель.

Консультация аллерголога-иммунолога от 14.02.2019: полностью исчезли одышка и кашель, ЧД в пределах нормы, SpO₂ 97%. При аускультации в легких дыхание везикулярное, по задней поверхности в межлопаточном пространстве справа продолжала выслушиваться непостоянная крепитация. После установления диагноза убрали перьевую подушку, исключили контакт с животными. Стала более активной, улучшилась переносимость физических нагрузок, бегает на прогулках, посещает занятия по хореографии. Физическое развитие: ИМТ 14,3 кг/м² (масса тела 28 кг, рост 140 см), Z-score — 1,68 (программа «Anthro Plus»).

В связи с редкостью заболевания дальнейшее динамическое обследование рекомендовано в отделении хронических, воспалительных и аллергических болезней легких обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» феде-

³ Российское респираторное общество. Клинические рекомендации «Гиперчувствительный пневмонит». 2022. 56 с. Available: https://spulmo.ru/upload/kr_GP_040422_2.pdf

рального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ).

С 28.02.2019 по 15.03.2019 госпитализация в отделение хронических, воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Иммунологические исследования, общий анализ крови, биохимический анализ крови: Общий IgE, иммуноглобулины (А, М, G), СРБ, хлориды пота — все показатели в пределах референсных значений. IgE к смеси трав, деревьев, сорных трав, березе бородавчатой, полыни, смеси плесневых аллергенов, эпителию и перхоти кошки, эпителию собаки, эпителию кролика, таракану рыжему, *Alternaria alternate*, к клещам *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus* в пределах нормы. IgG (иммунокап, норма до 50 мгА/л) повышены к перьям курицы — 76,1 мгА/л, к молоку — 58,1 мгА/л, к клещу домашней пыли *D. farinae* — 60,8 мгА/л и *D. pteronyssinus* — 49,4 мгА/л, к *Penicillium notatum* — 60,6 мгА/л, *Cladosporium herbarum* — 56,8 мгА/л, IgG *Aspergillus fumigatus* — 71,8 мгА/л; к перхоти кошки, собаки, к древесной пыли, *Candida albicans*, *Alternaria alternate* — в пределах нормы.

Электрокардиограмма (ЭКГ): миграция суправентрикулярного водителя ритма в пределах синусового узла, умеренная аритмия с периодами брадикардии, нарушения внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса. Синдром ранней реполяризации желудочков.

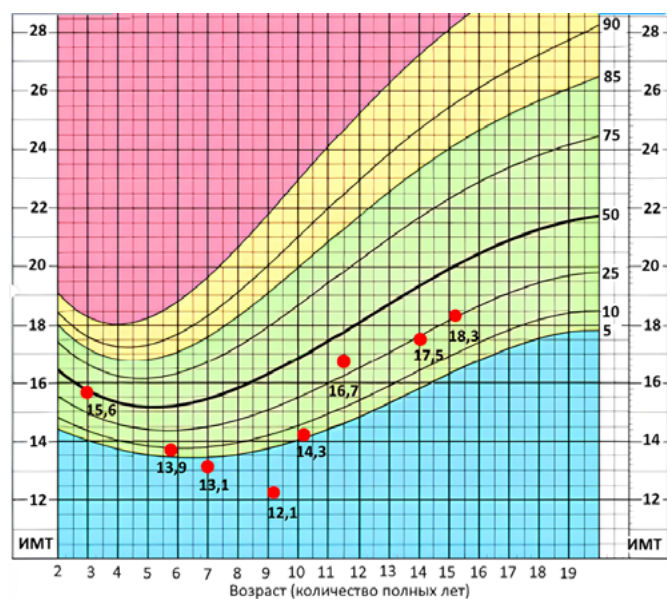


Рис. 2. Пациентка Э. Динамика индекса массы тела (кг/м²)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Patient E. Dynamics of body mass index (kg/m²)

Note: performed by the authors.

Эхокардиография в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование брюшной полости с доплерографией почек: двусторонний нефроптоз, увеличенный лимфоузел в воротах печени, реактивные изменения поджелудочной железы, изменения почечной паренхимы.

Рентгенография грудной клетки в прямой проекции: костных деформаций не выявлено. Очаговые и инфильтративные тени не визуализируются. Отмечается общее вздутие легочной ткани, больше нижних отделов. Выраженные диффузные интерстициальные изменения легких. Линии Керли с обеих сторон. Выражены перибронхиальные изменения интерстиция. Утолщена междолевая плевра. Корни с перибронхиальными утолщениями. Заключение: Обструктивный синдром. Выраженные интерстициальные изменения легких.

КТВР грудной клетки: Свежие очаговые, инфильтративные изменения в легких не выявляются. В сравнении с исследованием 2018 г. отмечается улучшение общей пневматизации легких с отсутствием диффузных мелкоочаговых уплотнений. Локально умеренно повышена пневматизация в С9 справа. Участки уплотнения паренхимы не выявляются. Уплотнен крупный междольковый интерстиций, преимущественно в верхних долях, без значимой деформации. Локально расширен просвет бронха В2 справа, с наличием вокруг мелкотканного компонента, общим размером 4×5 мм (без динамики). Преимущественно в верхних отделах легких определяются интерстициальные изменения, обусловленные утолщением междолькового интерстиция. Единичные лобулярные вздутия. В С2 справа визуализируются незначительные локальные расширения субсегментарного бронха без наличия внутрипросветных образований. Синусы свободны. Средостение не смещено. Патологические изменения и увеличение лимфоузлов не выявляются. Сердце, сосуды не расширены. Заключение. Умеренное уплотнение междолькового интерстиция легких. Убедительных данных за пневмомиоз нет. Изменения интерстиция обусловлены гиперчувствительным пневмонитом.

Бодиплетизмография: бронхиальное сопротивление (БС) 80% от должностного, общая емкость легких (ОЕЛ) значительно снижена (68%); остаточный объем легких (ООЛ) — 71%; ООЛ/ОЕЛ — 54% (норма до 25%), внутригрудной объем газа (ВГО) — 98%. Заключение: значимые рестриктивные нарушения с признаками неоднородности легочной ткани.

Тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ): Исходно SpO₂ 98% при ЧСС 92 удара в минуту. В течение 6 минут пройдено 810 м, по окончании 6-минутной ходьбы SpO₂ 95% при ЧСС 158 ударов, спустя 5 мин в покое SpO₂ 95% при ЧСС 122 удара в минуту.

По результатам обследования, учитывая наличие обструктивного компонента, был рекомендован переход на дозированный аэрозольный ингалятор сальметерол/флутиказона пропионат 25 мкг/250 мкг по 1 дозе 2 раза в день через спейсер с клапаном до июля 2020 г.

В дальнейшем девочка ежегодно проходила плановое обследование в НИКИ педиатрии и детской хирургии ФГАОУ

ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (2020, 2021, 2022, 2023 гг. — динамика основных показателей представлена в табл. 1–4, рис. 6, 7) при продолжающемся регулярном наблюдении лечащего врача на кафедре факультетской педиатрии им. Н. С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. С июля 2020 г. доза сальметерол/флу-

тиказона пропионат уменьшена до 25 мкг/125 мкг 2 раза в день, с апреля 2023 г. — 25 мкг/125 мкг 1 раз в день.

При анализе данных физического развития по истории развития ребенка сразу обращало на себя внимание снижение ИМТ на фоне появления респираторных симптомов. Динамика физического развития отражена на рисун-

Таблица 1. Мониторинг основных параметров спирометрии в течение 6-летнего периода в покое и проба с бронхолитиком (сальбутамол[#])

Table 1. Monitoring of key spirometry parameters over a 6-year period at rest and after bronchodilator challenge (Salbutamol[#])

Параметры	Январь 2018 г. *		Март 2019 г. **		Апрель 2023 г. **	
	В покое (% от должнствую-щего)	Проба с бронхолитиком (± %)	В покое (% от должнствую-щего)	Проба с бронхолитиком (± %)	В покое (% от должнствую-щего)	Проба с бронхолитиком (± %)
ЖЕЛ	45	+7	67,9	-1,3	87	+1
ФЖЕЛ	46	+4	69	+0,9	88	+1
ОФВ ₁	48	+6	78,2	-4,9	101	+5,1
ПСВ	65	+2	133,5	+2,4	153	-7
МОС ₂₅	69	+1	149,1	-0,8	169	-6
МОС ₅₀	85	+18	137,9	-3,4	155	+9
МОС ₇₅	43	+39	100,8	-20,8	206	-7

Примечания: таблица составлена авторами; [#] сальбутамол до 12 лет 2 дозы (200 мкг), с 12 лет 4 дозы (400 мкг); * государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»; ** обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращения: ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха; МОС₂₅ — максимальная объемная скорость при выдохе 25%; МОС₅₀ — максимальная объемная скорость при выдохе 50%; МОС₇₅ — максимальная объемная скорость при выдохе 75%.

Notes: the table was compiled by the authors; [#] Salbutamol for children under 12 years, 2 doses (200 µg); 12 years and older, 4 doses (400 µg); * City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; ** Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Abbreviations: ЖЕЛ — vital capacity; ФЖЕЛ — forced vital capacity; ОФВ₁ — forced expiratory volume in the first second; ПСВ — peak expiratory flow; МОС₂₅ — maximal expiratory flow at 25% of forced vital capacity; МОС₅₀ — maximal expiratory flow at 50% of forced vital capacity; МОС₇₅ — maximal expiratory flow at 75% of forced vital capacity.

Таблица 2. Мониторинг основных параметров бодиплетизмографии (% от должнствующих показателей) в течение 6-летнего периода

Table 2. Monitoring of key body plethysmography parameters (% of predicted values) over a 6-year period

Параметры	Нормативные значения	Март 2019 г. **	Июль 2020 г. **	Март 2022 г. **	Апрель 2023 г. **
БС	<80	80	62,3	59	35
ОЕЛ	85–125	68	76	77	86
ООЛ	85–140	71	83	62	75
ООЛ/ОЕЛ	<25	54	27	20	22
ВГО	80–120	98	99	104	98

Примечания: таблица составлена авторами; ** обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращения: БС — бронхиальное сопротивление; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ВГО — внутригрудной объем газа.

Notes: the table was compiled by the authors; ** Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Abbreviations: БС — airway resistance; ОЕЛ — total lung capacity; ООЛ — residual lung volume; ВГО — intrathoracic gas volume.

Таблица 3. Мониторинг основных параметров диффузионной способности легких (% от должностных показателей) в течение 6-летнего периода

Table 3. Monitoring of key diffusion capacity parameters (% of predicted values) over a 6-year period

Параметры	Нормативные значения	Март 2019 г. **	Июль 2020 г. **	Март 2022 г. **	Апрель 2023 г. **
ДСсо	>80	58	79,5	82	80
ОЕЛ по гелию	85–125	68	77	82	89
ООЛ по гелию	85–140	71	96,2	94	103

Примечания: таблица составлена авторами; ** обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращения: ДСсо — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ВГО — внутригрудной объем газа.

Notes: the table was compiled by the authors; ** Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Abbreviations: ДСсо — diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide; ОЕЛ — total lung capacity; ООЛ — residual lung volume; ВГО — intrathoracic gas volume.

Таблица 4. Динамика показателей теста с 6-минутной ходьбой

Table 4. Dynamics of six-minute walk test parameters

Год проведения исследования	SpO ₂ (%)		ЧСС (уд/мин)	
	Исходно	После 6-МТ	Исходно	После 6-МТ
2019**	98	95	92	158
2020**	97	96	100	140
2022**	98	96	88	148

Примечания: таблица составлена авторами; ** обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращения: SpO₂ — сатурация кислорода; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Notes: the table was compiled by the authors; ** Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Abbreviations: SpO₂ — oxygen saturation; ЧСС — heart rate.

ке 2, где четко прослеживается улучшение показателей уже через год от начала терапии.

Динамика нарушений вентиляционной функции легких на фоне лечения представлена в таблицах 1, 2, где прослеживаются изменения от тяжелой степени в 2018 г. до нормальных значений в 2023 г. Восстановление диффузионной способности легких отражено в таблице 3.

В соответствии с клиническими рекомендациями по ГП для объективной оценки функционального состояния органов дыхания, потребности в кислородотерапии, а также определения прогноза пациентам рекомендуется выполнять тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) [13]. Динамика показателей 6-МТ представлена в таблице 4, признаков гипоксемии не зарегистрировано.

Характерными рентгенологическими паттернами мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) при ГП являются участки уплотнения легочной ткани с двух сторон по типу «матового стекла», ретикулярные изменения за счет утолщения, хронического воспаления периферического (междолькового, внутридолькового) интерстиция. Изменения чаще выявляются в периферических отделах легких, преимущественно в средних и базальных отделах, перибронхиально, встречается диффузное поражение легочной паренхимы. На КТВР-изображениях характерны

множественные центрилобулярные очаги низкой плотности с четкими границами, диаметром менее 5 мм, а также мозаичная пневматизация легочной ткани (участки пониженной плотности по типу «воздушных ловушек») обычно носят локальный характер, сочетаются с участками «матового стекла» и неизменной по плотности паренхимой [13, 14]. На рисунках 3–5 представлена типичная рентгенологическая картина ГП у девочки Э. На рисунках 6, 7 отражена положительная динамика КТ-картины — восстановление паренхимы легких за период наблюдения и лечения.

За 5 лет наблюдения ребенок жалоб не предъявляет, хорошо переносит физическую нагрузку, хорошая успеваемость в школе. Аускультативная картина в легких соответствует норме. Учитывая устранение причинно-значимого аллергена и клинко-рентгенологическую ремиссию, с октября 2023 г. лекарственная терапия прекращена.

Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья благоприятный при условии соблюдения рекомендаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска ГП у ребенка. Вероятнее всего, воздействие таких факторов, как проживание в старом

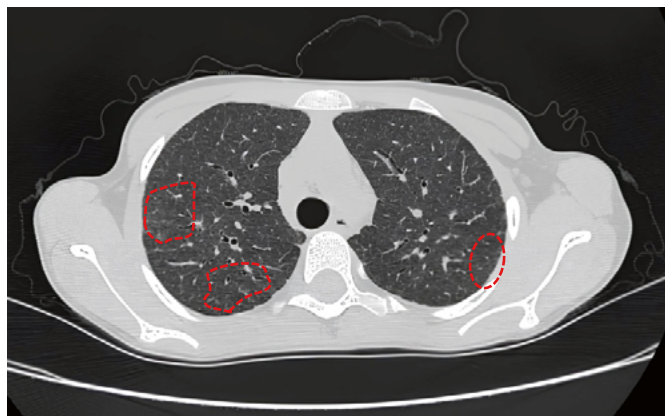


Рис. 3. Компьютерная томограмма девочки Э., январь 2018 г. Субплевральный участок уплотнения паренхимы правого легкого по типу «матового стекла», локальные ретикулярные изменения в субплевральных отделах легких (изменения обозначены фигурами)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient E.: CT scan, January 2018. Subpleural area of consolidation in the right lung parenchyma resembling ground-glass opacity, with localized reticular changes in the subpleural areas (changes indicated by figures)

Note: the photo was taken by the authors.

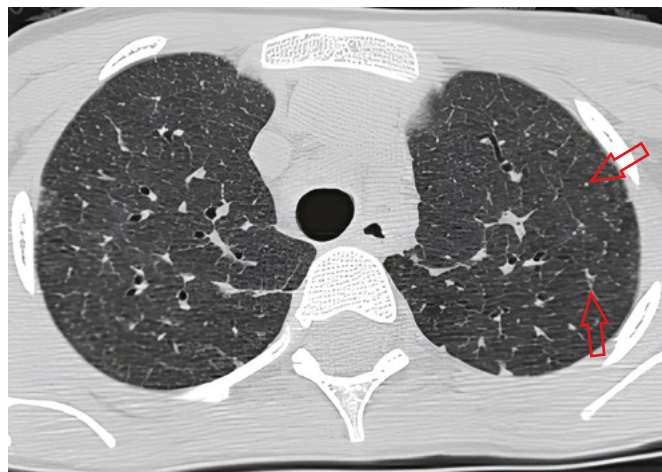


Рис. 4. Компьютерная томограмма девочки Э., январь 2018 г. Вторичная легочная долька. Междольковый интерстиций утолщен, визуализируется центрилобулярный очаг размером 2 мм (изменения обозначены стрелками)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Patient E.: CT scan, January 2018. Secondary pulmonary lobule. Interlobular interstitium is thickened, with a visualized 2 mm centrilobular focus (changes are indicated by arrows)

Note: the photo was taken by the authors.



Рис. 5. Компьютерная томограмма девочки Э., январь 2018 г. Локальные бронхолобулярные вздутия легочной ткани (обозначено фигурой) в сочетании с участками легочной паренхимы повышенной и нормальной плотности

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Patient E.: CT scan, January 2018. Local broncholo-bular emphysema in the lung tissue (indicated by the figure) in combination with areas of the lung parenchyma of high and normal density

Note: the photo was taken by the authors.



Рис. 6. Компьютерная томограмма девочки Э., октябрь, 2022 г. Уменьшились размеры и количество участков повышенной и пониженной плотности, сохраняются немногочисленные центрилобулярные очаги, мелкие субплевральные участки ретикулярных изменений легочной ткани (обозначено стрелками)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Patient E.: CT scan, October 2022. The size and number of areas of high and low density have reduced, with a few remaining centrilobular foci and small subpleural areas of reticular changes in the lung tissue (arrows)

Note: the photo was taken by the authors.

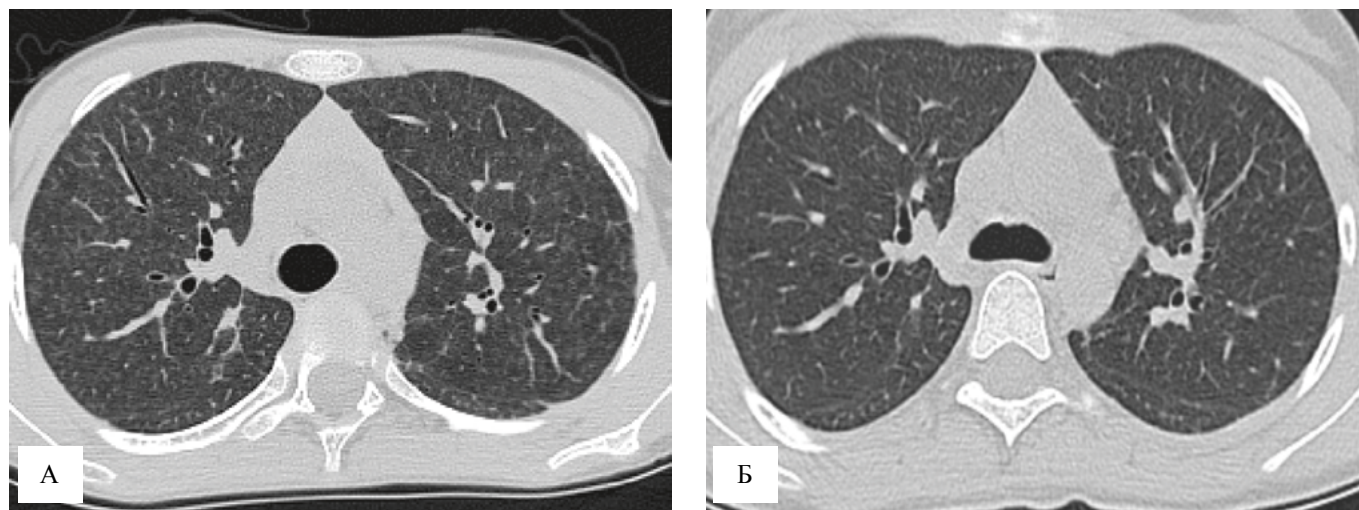


Рис. 7. Изменения паренхимы легких за период наблюдения и лечения с положительной динамикой процесса (А — 2018 год*; Б — 2022 год**). Улучшение общей пневматизации легких, уменьшение явлений «мозаичности» легочной паренхимы

Примечания: фотографии выполнены авторами; * государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск»; ** обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Fig. 7. Changes in lung parenchyma during the observation and treatment period with positive dynamics in the process (A — 2018*; B — 2022**). Improvement in overall pneumatization of the lungs and a reduction in mosaic attenuation of lung parenchyma

Notes: the photo was taken by the authors; *City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; ** Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

частном доме, наличие контакта с животными и плесенью, внесли вклад в развитие заболевания. По мнению многих исследователей, именно тщательный сбор анамнеза, анализ микробиологических условий дома и школы, хобби (например, разведение птиц, игра на духовых инструментах), вредные привычки являются важнейшим этапом диагностики. В связи с чем рассматривается возможность создания единого подробного опросника, включающего сведения об условиях жизни и работы/обучения пациентов с целью выявления потенциальных рисков развития ГП, которые могли бы быть пропущены врачом при рутинном осмотре [6, 9, 15].

В нашем случае наличие признаков бронхообструктивного синдрома,отягощенный анамнез по аллергопатологии (атопический дерматит, аллергический ринит), наличие эозинофилии в мокроте заставили думать врачей о дебюте БА в начале заболевания и затруднили диагностический поиск. При сборе анамнеза врачом первичного звена не было уделено внимания перенесенным ранее заболеваниям (девочка перенесла несколько эпизодов обструктивного бронхита и бронхопневмоний, которые имели достаточно тяжелое течение, потребовали госпитализации и длительной терапии), данным объективного осмотра (постоянная одышка инспираторного характера, в том числе после использования бронхолитиков; появившийся дефицит массы тела, немотивированная усталость). Также должно было обратить на себя внимание отсутст-

вие эффекта проводимого лечения «БА» в стандартных дозировках.

В дальнейшем в областном центре благодаря тщательному сбору анамнестических и клинических данных, использованию современных лабораторных и инструментальных ресурсов была проведена большая работа по дифференциальной диагностике и верификации заболевания.

Благодаря персонализированному подходу к пациенту было подобрано эффективное лечение и даны рекомендации по коррекции воздействующих факторов.

При анализе клинико-лабораторных и инструментальных данных четко прослеживается их улучшение за время наблюдения, значимый эффект был достигнут уже через год. Улучшились объемные и скоростные показатели спирометрии, отсутствуют рестриктивные нарушения, наиболее показательны изменения, которые мы увидели на КТ. Отмечается уменьшение размеров и количества участков повышенной и пониженной плотности, а также явлений «мозаичности» легочной паренхимы; повышение общей пневматизации легких.

Хотя данному ребенку было показано оформление инвалидности с 2018 г., к сожалению, из-за недостаточной осведомленности врачей первичного звена по месту жительства о ГП ее удалось оформить только в 2022 г.

Генетические факторы риска и факторы окружающей среды могут влиять на прогноз ГП [16, 17], поэтому следует отметить важность ответственного отношения роди-

телей к рекомендациям врача, в том числе по устранению воздействия возможных причинных факторов.

Благодаря проведенным элиминационным и лечебным мероприятиям к настоящему моменту стала возможной полная отмена лекарственных препаратов у пациента. В то же время требуются регулярные обследования для своевременного определения показаний для возобновления терапии, беседы о необходимости избегать вредных привычек (например, вейпов, которые считаются одним из значимых факторов в развитии ГП) [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Churg A. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications. *Mod Pathol*. 2022;35(Suppl 1):15–27. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00866-y>
2. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о клинических вариантах и особенностях гиперсенситивного пневмонита у детей. *Медицинский Совет*. 2023;12:182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>
Lev NS, Mizernitskiy YuL. Modern concepts of clinical variants and features of hypersensitivity pneumonitis in children. *Medical Council*. 2023;12:182–191 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-152>
3. Wawrzczak M, Bielecka T, Szczukocki M. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(2):214–219. <https://doi.org/10.26444/aaem/118830>
4. Galiatsatos P, Gomez E, Lin CT, Illei PB, Shah P, Neptune E. Second-hand smoke from electronic cigarette resulting in hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(3):e233381. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233381>
5. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022;77(2):442–453. <https://doi.org/10.1111/all.15017>
6. Райкова С.В., Комлева Н.Е., Потапова М.В., Ливкина О.В., Мишанькина О.Т., Мазилев С.И. Гиперсенситивный пневмонит: трудности диагностики (клинический случай). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):320–323. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18077>
Raikova SV, Komleva NE, Potapova MV, Livkina OV, Mishankina OT, Mazilov SI. Hypersensitive pneumonitis: diagnostic difficulties (clinical case). *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):320–323 (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18077>
7. Контроршиков А.С., Черняев А.Л., Васюкова О.А., Омарова Ж.Р. Хронический гиперсенситивный пневмонит, осложненный острой респираторной вирусной инфекцией. *Клин. эксп. морфология*. 2020;9(3):68–73. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.3.68-73>
Kontorshchikov AS, Chernyaev AL, Vasyukova OA, Omarova ZhR. Hypersensitivity pneumonitis complicated by acute respiratory viral infection. *Clin. exp. morphology*. 2020;9(3):68–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.3.68-73>
8. Спичак Т.В., Кустова О.В. Дифференциальная диагностика между постинфекционным облитерирующим бронхитом и гиперсенситивным пневмонитом. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;3:73–79. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200300>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого».

<https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Медведева Лариса Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперсенситивный пневмонит относится к редким интерстициальным заболеваниям легких и требует, прежде всего от врачей первичного звена, знаний об этой патологии, а также определенных диагностических, лабораторных и инструментальных исследований. Следует уделять особое внимание тщательному сбору анамнеза и выявлению возможных причинных факторов. Особенностью заболевания является возможность обратного развития симптомов, стойкой ремиссии и благоприятный прогноз при своевременной диагностике, лечении и устранении причинного фактора.

- Spichak TV, Kustova OV. Differential diagnosis between postinfectious bronchiolitis obliterans and hypersensitive pneumonitis. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;3:73–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200300>
9. Mastroianni C, Pecoraro L, Arasi S, Barni S, Caminiti L, Castagnoli R, Giovannini M, Liotti L, Mori F, Saretta F, Marseglia GL, Novembre E; Rare Allergic Diseases Commission of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. Pediatric hypersensitivity pneumonitis: literature update and proposal of a diagnostic algorithm. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):51. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01239-0>
 10. Naz M, Parveen S, Khan AA, Zafar F. Hypersensitivity Pneumonitis in a Pediatric Patient. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(6):735–736. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.06.735>
 11. Chulkov V, Minina E, Medvedeva L, Testov R, Shestakov A. The clinical relevance of differential cell counts in induced sputum and its relationship with various forms of asthma. *Curr Respir Med Rev*. 2021;17(2):69–77. <https://doi.org/10.2174/1573398X17666210611091246>
 12. Sánchez-Diez S, Munoz X, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Espejo D, Villar A, Gómez-Olles S, Cruz MJ. YKL-40 and KL-6 Levels in Serum and Sputum of Patients Diagnosed With Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2414–2423. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.031>
 13. Kumar R, Spalgais S, Ranga V. Hypersensitivity pneumonitis: clinical, radiological and pathological profile of 103 patients from North India. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(3). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1307>
 14. Broska AC, Fernanda Lorena Souza FL, Guedes JKCO, Aroni BP, Serrano RA, Lana JV, Borges GCF, Peruchi GS, Riedi CA, Chong-Neto HJ, Chong-Silva DC, Rosario-Filho NA. Pneumonia de hipersensibilidade na infância. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*. 2022;6(3). <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220048>
 15. Plut D, Winant AJ, Mahomed N, Sodhi KS, Kasznia-Brown J, Williams-Weekes T, Daltro P, Das KM, Lee EY. Unusual pediatric lung infections: imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2024 Apr;54(4):516–529. doi: 10.1007/s00247-023-05818-z. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38097820; PMCID: PMC10984910
 16. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022;77(2):442–453. <https://doi.org/10.1111/all.15017>
 17. Błach J, Mackiewicz B. How much do we know about genetic predisposition of hypersensitivity pneumonitis? *Ann Agric Environ Med*. 2022;29(2):306–308. <https://doi.org/10.26444/aaem/148049>

Минина Елена Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Фастаковская Елена Владимировна — врач-рентгенолог, рентгеновское отделение государственного автономного учреждения здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск».

<https://orcid.org/0009-0003-8429-8798>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vasiliy S. Chulkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University.

<https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Larisa V. Medvedeva✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Pediatrics, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>

Elena E. Minina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty Pediatrics, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Elena V. Fastakovskaya — Radiologist, Radiology Department, City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk.

<https://orcid.org/0009-0003-8429-8798>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

История развития альтернативных методов профилактической терапии сахарного диабета 1 типа

Т.С. Хоботкова¹✉, Н.Н. Миняйлова¹, О.В. Будникова², А.В. Ведерникова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Юргинская городская больница», пер. Шоссейный, д. 8, г. Юрга, 652050, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Сахарный диабет 1 типа — это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. В последние годы в Российской Федерации, как и во всем мире, регистрируется неуклонный рост данной нозологии, в том числе среди детей и подростков. Вместе с этим увеличивается и количество детей и подростков, имеющих статус инвалида по сахарному диабету 1 типа. Поэтому внимание мирового медицинского сообщества нацелено на снижение этих проблем. Известно, что основным методом лечения сахарного диабета 1 типа является заместительная инсулинотерапия в сочетании с самоконтролем гликемии. В настоящее время изобретены и внедрены в клиническую практику инсулиновые помпы и устройства, позволяющие проводить непрерывный мониторинг глюкозы крови, что позволило повысить эффективность лечения сахарного диабета 1 типа и значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Однако даже гибридные системы замкнутого цикла (комбинация непрерывной подкожной инфузии инсулина и непрерывного мониторингирования глюкозы крови) не осуществляют физиологическую регуляцию уровня глюкозы в крови и полностью не устраняют развитие отдаленных осложнений. **Цель исследования** — изучить историю развития альтернативных профилактических методов терапии сахарного диабета 1 типа на основе данных зарубежной и российской исследовательской литературы. **Методы.** Сравнительный анализ источников литературы зарубежных и российских авторов, посвященных проблемам терапии и профилактики сахарного диабета 1 типа в наукометрической базе eLibrary.ru и поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed. **Результаты.** Поиск альтернативных методов терапии диабета, позволяющих предотвратить или отсрочить манифестацию заболевания, до сих пор не теряет своей актуальности. Условно эти методы лечения можно разделить на консервативные и хирургические. В основном они направлены на возможную защиту β-клеток поджелудочной железы от иммунноопосредованного разрушения. Среди иммунотерапевтических средств можно выделить антипролиферативные агенты, системные иммуномодуляторы, ингибиторы Т-клеток, моноклональные антитела, аутоантигены, различные виды стволовых клеток, дендритные клетки, терапию микробиотой. **Заключение.** В настоящей статье представлены некоторые экспериментальные методы профилактической терапии сахарного диабета 1 типа и результаты проведенных исследований в данном направлении, описаны предполагаемые механизмы создания иммунологической толерантности. Приводится краткий обзор законченных и проводимых в настоящее время клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа, профилактика, иммунотерапия, моноклональные антитела, инсулин, витамин D, аутоантитела, никотинамид, кетотифен

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хоботкова Т. С., Миняйлова Н. Н., Будникова О. В., Ведерникова А. В. История развития альтернативных методов профилактической терапии сахарного диабета 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32 (1):87–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-87-98>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторам неизвестно о каких-либо потенциальных конфликтах интересов, связанных с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

ВКЛАД АВТОРОВ: Т.С. Хоботкова, Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова, А.В. Ведерникова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; Т.С. Хоботкова, Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова — анализ и интерпретация результатов; Т.С. Хоботкова, А.В. Ведерникова — обзор литературы; Т.С. Хоботкова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.Н. Миняйлова, О.В. Будникова, А.В. Ведерникова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Хоботкова Татьяна Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия. E-mail: hts62@yandex.ru.

Получена: 27.06.2024 / **Получена после доработки:** 29.11.2024 / **Принята к публикации:** 20.01.2025

© Хоботкова Т. С., Миняйлова Н. Н., Будникова О. В., Ведерникова А. В., 2025

History of alternative preventive therapies for type 1 diabetes mellitus

Tatyana S. Khobotkova[✉], Natalya N. Minyailova¹, Olesya V. Budnikova², Alena V. Vedernikova¹

¹ Kemerovo State Medical University, Voroshilova str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia

² Yurga City Hospital, Shosseyny Pereulok, 8, Yurga, 652050, Russia

ABSTRACT

Background. Type 1 diabetes mellitus refers to one of the most prevalent chronic diseases. In recent years, a steady growth in this nosology has been registered in the Russian Federation, as well as globally, particularly among children and adolescents. Consequently, the number of children and adolescents classified as disabled by type 1 diabetes mellitus is also rising, prompting the global medical community to focus on mitigating these issues. The primary treatment for type 1 diabetes mellitus involves insulin replacement therapy combined with self-monitoring of blood glucose levels. Currently, insulin pumps and devices for continuous glucose monitoring have been developed and implemented in clinical practice, enhancing the effectiveness of type 1 diabetes mellitus treatment and significantly improving the quality and expectation of lives. However, even hybrid closed-loop systems (a combination of continuous subcutaneous insulin infusion and continuous glucose monitoring) fail to achieve physiological regulation of blood glucose levels and to completely eliminate the risk of long-term complications. **Objectives.** To explore the history of alternative preventive therapeutic methods for type 1 diabetes mellitus based on data from both Russian and international research literature. **Methods.** A comparative analysis of literature from both Russian and international authors addressing the issues of therapy and prevention of type 1 diabetes mellitus was conducted using the scientometric database eLibrary.ru and the biomedical search engine PubMed. **Results.** The search for alternative therapeutic methods that can prevent or delay the onset of the diabetes remains relevant. These therapeutic methods can be conditionally divided into conservative and surgical approaches, primarily aimed at protecting pancreatic β -cells from immune-mediated destruction. Notable immunotherapeutic agents include antiproliferative agents, systemic immunomodulators, T-cell inhibitors, monoclonal antibodies, autoantigens, various types of stem cells, dendritic cells, and microbiota therapy. **Conclusion.** The paper presents several experimental methods of preventive therapy for type 1 diabetes mellitus and the results of studies conducted in this area, describes the proposed mechanisms for establishing immunological tolerance. A brief overview of completed and ongoing clinical trials is provided.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, prevention, immunotherapy, monoclonal antibodies, insulin, vitamin D, autoantibodies, nicotinamide, ketotifen

FOR CITATION: Khobotkova T.S., Minyailova N.N., Budnikova O.V., Vedernikova A.V. History of alternative preventive therapies for type 1 diabetes mellitus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):87–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-87-98>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This type of research does not need approval from a local research ethics committee. The study was conducted in accordance with the ESOMAR code.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: T.S. Khobotkova, N.N. Minyailova, O.V. Budnikova, A.V. Vedernikova — concept statement and contribution to the scientific layout, data collection; T.S. Khobotkova, N.N. Minyailova, O.V. Budnikova — analysis and interpretation of the results; T.S. Khobotkova, A.V. Vedernikova — literature review; T.S. Khobotkova — drafting the manuscript and preparing its final version; N.N. Minyailova, O.V. Budnikova, A.V. Vedernikova — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Tatyana S. Khobotkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University. Address: Voroshilova str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia. E-mail: hts62@yandex.ru

Received: 27.06.2024 / **Revised:** 29.11.2024 / **Accepted:** 20.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время введение препаратов инсулина и частый контроль уровня глюкозы в крови являются основными способами терапии сахарного диабета 1-го типа (далее СД1) [1]. Изобретение и внедрение в клиническую практику инсулиновой помпы и непрерывного мониторинга глюкозы позволили повысить эффективность лечения сахарного диабета (далее СД), что значительно улучшило качество и увеличило продолжительность жизни пациентов [2–4]. Однако даже гибридные системы замкнутого цикла (комбинация непрерывной подкожной инфузии инсулина и непрерывного мониторингирования глюкозы крови) не осуществляют физиологическую регуляцию уровня глюкозы в крови и полностью не устраняют развитие отдаленных

осложнений СД [5]. Поэтому поиск альтернативных методов терапии диабета до сих пор не теряет своей актуальности.

Впервые масштабное изучение заболевания на государственном уровне в Национальном институте диабета, болезней органов пищеварения и почек — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) началось 50 лет назад (в 1974 г.) и продолжается по настоящее время¹.

NIDDK является частью Национального института здравоохранения (National Institutes of Health (NIH)) США, который, в свою очередь, входит в состав Министерства здравоохранения и социальных служб. NIDDK является пятым по величине из 27 институтов NIH, и основной его

¹ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes*. Available: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk> (дата обращения 28.11.2024).

целью является проведение и поддержка фундаментальных и клинических медицинских исследований, распространение доказанной научной информации о диабете. На базе NIDDK в 2000 году была создана международная исследовательская сеть, изучающая методы профилактики и замедления прогрессирования СД1 (TrialNet по диабету 1-го типа)².

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что с точки зрения нарушения иммунитета СД1 — это поэтапный процесс. Верификация начала этого патологического состояния обусловлена обнаружением аутоантител без каких-либо лабораторных признаков нарушения углеводного обмена (стадия 1). В дальнейшем процесс разрушения β -клеток поджелудочной железы (ПЖ) постепенно прогрессирует с различной скоростью до следующей стадии (манифестной), характеризующейся дисгликемией в сочетании с наличием двух или более специфических аутоантител. Процесс достигает классической клинической стадии, когда обнаруживаются до четырех специфических аутоантител к β -клеткам ПЖ в сочетании с гипергликемией³. Таким образом, выявление аутоантител во время бессимптомного течения СД1 дает возможность своевременного проведения интенсивной терапии заболевания уже на ранних стадиях, минимизируя тем самым развитие осложнений, летальность и улучшая долгосрочные результаты.

На современном этапе поиску различных методов терапии, способных предотвращать или минимизировать скорость деструкции β -клеток ПЖ и, следовательно, замедлять развитие манифестного СД1, посвящено множество исследований. В основном они направлены на возможную защиту β -клеток ПЖ от иммунноопосредованного разрушения [6].

Цель исследования — изучить историю развития альтернативных методов терапии сахарного диабета 1-го типа на основе данных зарубежной и российской исследовательской литературы.

МЕТОДЫ

Сравнительный анализ источников литературы зарубежных и российских авторов, посвященных проблемам терапии и профилактики СД 1-го типа в наукометрической базе данных «Научная электронная библиотека eLibrary.ru» и поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed. Подбор литературы, логика и последовательность работы определены спецификой выбранной темы исследования. Использованы количественные методы, направленные на выявление доли публикаций, посвященных объекту исследования. Так, в наукометрической базе данных «Научная электронная библиотека eLibrary.ru» по запросам «профилактика СД1» и «иммунотерапия СД1» до 2000 года публикаций не найдено, а за период 2000–2023 гг., релевантных по содержанию данных запросов, выявлено 9 публикаций. В поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed по запросу «prevention of

type 1 diabetes» найдены публикации с 1951 года, при этом доля публикаций за период 1951–1990 гг. составила всего 5,3 %, а за 2000–2023 гг. — 80,5 % (13 521 публикация). В связи с этим анализ необходимых статей по данной проблематике осуществлялся преимущественно за последние 20–30 лет. Использованы качественные методы исследования. Для анализа профилактических методов лечения СД1 использовались обобщающие обзорные публикации и оригинальные исследовательские статьи, отражающие конкретные виды профилактики данного диабета (иммунотерапия, никотинамид, кетотифен, витамин D, стволовые клетки и др.). Всего было проанализировано 65 публикаций, посвященных тематике, из них 9 отечественных и 56 зарубежных. При этом важно заметить, что проведенное исследование не предполагало выводов о хронологии публикаций и методологии исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

СД1 — аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, результатом которого является абсолютная инсулиновая недостаточность. Клинические проявления указанного заболевания появляются при гибели 80–90 % β -клеток. Аутоиммунная агрессия против собственной поджелудочной железы развивается задолго до дебюта СД1. Диагностика доклинической стадии СД1, определение специфических маркеров аутоиммунного процесса стали внедряться в клиническую практику с 1990-х годов. С этого же периода стало развиваться направление по профилактике СД1. В настоящее время еще не разработаны такие профилактические меры, которые могли бы быть внедрены в широкую клиническую практику, однако проводимые исследования открывают большие перспективы.

Изучив массив зарубежных и российских публикаций, обращенных к теме исследования, условно выделили 2 основных направления профилактической терапии СД1: консервативные и хирургические [6–8] методы.

1. Консервативные подходы профилактической терапии сахарного диабета 1-го типа

Консервативные подходы при диабете можно условно разделить на антигенспецифические и неантигенспецифические.

Антигенспецифическая терапия

Антигенспецифическая иммуносупрессия основана на возможности создания иммунологической толерантности к собственным антигенам со снижением аутоиммунного ответа без изменения иммунитета к инфекционным агентам. Возникающая при этом иммуносупрессия связана с неспецифическим снижением иммунной реактивности организма и должна защитить β -клетки и минимизировать количество побочных эффектов [6, 7]. Перечень иммунотерапевтических средств включает в себя антипролиферативные агенты (метотрексат, азатиоприн), системные иммуномодуляторы (БЦЖ — от франц. *Bacillus*

² National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Central Repository. *Type 1 Diabetes TrialNet (TrialNet)*. Available: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/trialnet> (дата обращения 28.11.2024).

³ Российская ассоциация эндокринологов. *Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации*. М.: 2022.

Calmette — Guérin, BCG), линомид, интерферон- α и др.), ингибиторы Т-клеток (циклоsporин), моноклональные антитела (анти-СЭЗ, CD4, CD20, CD52), аутоантигены (инсулин, основанная на проинсулине ДНК-вакцина, человеческий рекомбинантный GAD 65 и др.). Мы рассмотрели некоторые из них.

Инсулиноterapia

Одно из самых ранних направлений в исследованиях по профилактике развития СД1 появилось более чем 30 лет назад и было посвящено инсулину. Учитывая, что основным аутоантигеном, участвующим в аутоиммунном поражении ПЖ, является инсулин, было проведено исследование по профилактике СД1 (The Diabetes Prevention Trial — Type 1 Diabetes (DPT-1)) с 1994 по 2002 г., которое доказало отсутствие эффективности от введения как парентерального, так и перорального инсулина у кровных родственников пациентов с СД1, входящих в группу высокого риска развития заболевания. Тем не менее было начато долгосрочное наблюдение за вышеназванной группой с целью выявления какого-либо отдаленного положительного влияния раннего начала введения инсулина на манифестацию диабета⁴.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование было направлено на оценку эффективности влияния инсулина в группе высокого риска среди родственников пациентов с СД1, к которым относились те, кто был идентифицирован на главный комплекс гистосовместимости (HLA) и имел хотя бы один вид аутоантител. Данная группа обследуемых получала инсулин в виде подкожных инъекций или перорально. При этом лицам в возрасте от 3-х до 45 лет с признаками дисгликемии вводили инсулин в дозе 0,25 ЕД/кг/сутки в два приема. Кроме того, в начале исследования в течение четырех дней они получали непрерывную внутривенную инфузию инсулина. Полученные результаты не показали какого-либо значимого влияния низких доз инсулина на риск развития и течение заболевания [9]. Еще одно исследование, включающее участников без признаков аномальной толерантности к глюкозе и получающих 7,5 мг/кг перорального инсулина ежедневно, также показало отсутствие задержки прогрессирования течения СД1. Однако следует отметить постфактум, что у участников с постоянно высоким уровнем аутоантител к инсулину (≥ 80 ЕД/мл), вероятно, наблюдалась задержка начала манифестации СД1 [10]. Кроме того, после прекращения приема перорального инсулина скорость прогрессирования до начала СД1 была выше [11].

В Бельгии E. Vandemeulebroucke et al. (2009) в проспективном нерандомизированном исследовании также изучали эффекты парентерального введения инсулина в течение 36 месяцев у 50 участников с положительными аутоантигенами к инсулину и без гаплотипа HLA, защищающего от диабета. В результате статистически значимых различий в развитии СД1 между участниками, которые получали инсулин, и теми, кто отказался от терапии, не согласился на наблюдение, не получено [12].

Исследовательская группа Trial Net под руководством J. P. Krischer et al. с 2007 по 2015 гг. изучала профилактическое влияние перорального инсулина в дозе 7,5 мг/сутки у людей с высоким риском по СД1, имеющих аутоантитела. Согласно полученным результатам, данная методика не только не предотвратила, но и не задержала развитие заболевания у исследуемых [13].

Проинсулин

В исследовании N. R. Martinez et al. в 2002 году пептид проинсулина B24–C36 вводили назально также с целью отсрочить или предотвратить начало диабета. Учитывая, что введение антигенов через слизистую оболочку может индуцировать защитный иммунный ответ с помощью регуляторных Т-клеток, было высказано предположение, что данная методика может послужить профилактикой заболевания [14]. Почти через 5 лет (2008) были опубликованы результаты еще одного исследования по прогнозированию и профилактике диабета 1-го типа в Финляндии, в ходе которого проводился скрининг младенцев, имеющих старших сибсов с СД1, на носительство антигенов HLA высокого риска заболевания. В полученной выборке проводили наблюдение за формированием аутоантител — маркеров СД1. Все участники при появлении двух или более видов аутоантител ($n = 264$) были рандомизированы на две группы, в одной из которых ($n = 137$) получали интраназально инсулин в дозе 1 ЕД/кг/сутки, другая группа — без инсулинотерапии. Исследование было остановлено досрочно, поскольку промежуточные результаты не показали преимуществ использования интраназального инсулина с целью отсрочки дебюта СД1 [15].

Глутаматдекарбоксилаза

Глутаматдекарбоксилаза является основным аутоантигеном, связывающим антитела у больных СД1. В исследовании H. E. Larsson et al. (2018) было доказано, что двукратное применение глутаматдекарбоксилазы, полученной в составе квасцов (GAD-Alum) в разовой дозе 20 мг у детей в возрасте от 4 до 17,9 года, не страдающих диабетом, но имеющих аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA) в сочетании с двумя-тремя другими островковыми аутоантигенами, является безопасным у детей младшего возраста с преддиабетом, но при этом не оказывает влияния на прогрессирование у них СД1 [15, 16]. В 2020 г. R. Casas et al. опубликовали результаты своего исследования, где доказали, что внутрилимфатическое введение GAD-Alum в сочетании с витамином D может сохранить функцию β -клеток и улучшить клиническое течение СД1 [17]. В современной литературе в 2017–2023 гг. опубликован ряд работ по использованию GAD-квасцов в терапии СД1. По мнению большинства экспертов, данный препарат является безопасным, однако большую эффективность имеет в схеме проведения комбинированной терапии (сочетание подкожного с внутрилимфатическим введением). Исследования в данном направлении продолжаются [18–31].

⁴ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Central Repository. *Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes (DPT-1)*. <https://repository.niddk.nih.gov/studies/dpt-1> (дата обращения: 28.11.2024).

Терапия моноклональными антителами

Терапия моноклональными антителами (рекомбинантными моноклональными антителами (мАТ) к CD3 (анти-CD3 мАТ). Данный вид терапии влияет на патогенез СД1 через Т-лимфоциты и заключается в блокировании аутоиммунного процесса в начале заболевания с помощью анти-CD3-антител [32–34]. Посвященные данной терапии публикации (2013–2020 гг.) показали, что использованные для лечения моноклональные анти-CD3-антитела могут блокировать аутоиммунный деструктивный процесс или отсрочить ухудшение функции β -клеток поджелудочной железы (ПЖ). Ранее иммуносупрессивная терапия применялась у пациентов с впервые выявленным СД1, как правило, в течение 12 недель после постановки диагноза, когда большая часть β -клеток ПЖ уже разрушена и потенциал восстановления нормальной регуляции гликемии практически исчерпан. Основной целью данных исследований было сохранение оставшейся секреции эндогенного инсулина, измеряемой с помощью уровня С-пептида, образующегося из проинсулина. С-пептид секретируется в кровь с инсулином в эквивалентных количествах и может использоваться в качестве маркера секреции эндогенного инсулина и после начала инсулинотерапии [32–34].

Опубликованные данные показывают, что среди всех препаратов с приемлемым профилем безопасности 5 групп иммунотерапевтических агентов поддерживают секрецию инсулина: теплизумаб, отеликсизумаб, ритуксимаб, абатацепт и низкие дозы антителимоцитарного глобулина и алефацепт [35]. И хотя на фоне данной терапии снижение уровня С-пептида в итоге, происходит параллельно с контрольными группами, следует подчеркнуть, что значимые различия в уровне С-пептида сохраняются даже спустя годы. В то же время многолетние (в течение более 30 лет) наблюдения групп риска позволили описать прогрессирование аутоиммунного процесса от первого появления аутоантител до критического нарушения функции β -клеток ПЖ и установления клинического диагноза в связи с манифестацией заболевания, в том числе с кетоацидозом [36].

В 2022 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет [37, 38]. Теплизумаб — первое в истории средство, одобренное для замедления развития клинической стадии СД1. Принятие решения о допуске к клиническому использованию препарата теплизумаб было основано на ранее завершеном исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine* в 2019 г. и затем дополнены [37, 38]. Исследование было проведено среди ближайших родственников пациентов с СД1 в возрасте старше 8 лет, у которых выявлялось не менее двух специфических островковых аутоантител (GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; IA-2 — островковый антиген 2; IAA — аутоантитела к инсулину; ICA — аутоантитела к островковым клеткам; ZnT8 — транспортер цинка 8), но имелись только начальные нарушения

углеводного обмена согласно результатам перорального глюкозотолерантного теста — это нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе. Из потенциальных участников, прошедших скрининг-отбор, 76 были рандомизированы (72% из них моложе 18 лет): 44 пациента вошли в группу теплизумаба и 32 — в группу плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 745 дней (диапазон от 74 до 2683 дней), при этом длительность наблюдения более 3-х лет имели 75% участников ($n = 57$). В результате к концу наблюдения СД1 был диагностирован у 55% пациентов ($n = 42$). Однократное лечение 14-дневным курсом теплизумаба увеличивало время до постановки диагноза СД1, который был диагностирован у 43% в группе получавших теплизумаб против 72% участников, получавших плацебо. При этом среднегодовой показатель заболеваемости СД1 составил 14,9% в год в группе теплизумаба и 35,9% в год в группе плацебо. Медиана времени до постановки диагноза составила 48,4 месяца в группе теплизумаба и 24,4 месяца — в группе плацебо [37, 38].

Ожидаемая стоимость одного курса лечения теплизумабом, составляющая порядка 200 000 долларов США [39], может создать препятствия для широкого применения в клинической практике с учетом ограниченного эффекта в отношении развития СД1. В то же время продемонстрированная в период до постановки диагноза эффективность иммунотерапевтического вмешательства с использованием препарата теплизумаб должна поддерживать разработку программ активного скрининга с целью выявления лиц с высоким риском возникновения заболевания и его быстрого прогрессирования. Замедление аутоиммунных процессов и задержка прогрессирования диабета имеют стратегическое клиническое значение, особенно в детском и подростковом возрасте, когда данный диагноз связан не только с фактором отягощенности ежедневного контроля, но и с неблагоприятными исходами заболевания [39, 40].

Неаутоантигенспецифические методы лечения сахарного диабета 1-го типа

Никотинамид

К таким методам терапии можно отнести «историческое» использование никотинамида, представляющего собой водорастворимый витамин, который увеличивает содержание никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Последний, согласно результатам исследования, уменьшает воспаление β -клеток ПЖ и замедляет развитие СД1 на животных моделях [41].

В Новой Зеландии в рандомизированном плацебо неконтролируемом исследовании (1991–1992) никотинамид применяли среди детей школьного возраста с положительным результатом на носительство аутоантител, ассоциированных с СД1. В результате у участников эксперимента СД1 развивался достоверно реже относительно детей, не получающих никотинамид [42].

Однако последующие более крупные клинические испытания (1998–2004) не подтвердили данные выводы [43, 44]. Так, Европейское исследование (рандомизированное

плацебо-контролируемое двойное слепое) никотинамидного вмешательства при диабете (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial/ENDIT), в которое входили 552 участника из 15 разных стран в возрасте от 5 до 40 лет с отягощенной наследственностью по СД1 в первой линии родства и наличием антител к островковым клеткам, рандомизированные с целью получения никотинамида в дозе 1,2 мг/м² в течение 5 лет, не продемонстрировали статистически значимой разницы в развитии или манифестации СД1 относительно участников, не получающих препарат [48]. Результаты другого немецкого рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования по вмешательству в лечение никотинамида при диабете (The Deutsche Nicotinamide Intervention Study/DENIS), в котором участвовали братья и сестры детей с СД1 в возрасте от 3 до 12 лет с высокими титрами аутоантител к островковым клеткам, подтвердили предыдущие данные. Там также не выявлено статистически значимого различия в частоте возникновения СД1 между участниками, получавшими и не получавшими никотинамид [44].

Кетотифен

Среди других опубликованных данных интерес заслуживает еще ряд исторических пилотных исследований с использованием других неаутоантигенспецифических методов лечения диабета. Так исследование К. Р. Böhmer et al., завершённое в 1994 г., показало отсутствие положительного влияния кетотифена (ингибитора гистамина и лейкотриенов) на сохранение функции β-клеток ПЖ [45]. В исследовании J. C. Carelet et al. (1996), изучавшем влияние низких доз перорального циклоспорина на развитие СД1, была зарегистрирована задержка, но не предотвращение развития заболевания [46].

Вакцина БЦЖ (Бацилла Кальмета — Герена)

Группа авторов во главе с М. Хуппманном в своем исследовании, результаты которого были опубликованы в мае 2005 г., не обнаружила иммуностимулирующего эффекта при использовании неонатальной вакцинации БЦЖ с целью профилактики диабета 1-го типа [47].

Грудное вскармливание

Проспективное когортное исследование, проведенное с 1989 по 2003 г. в Германии, доказало, что продолжительность грудного вскармливания не оказывает статистически значимого влияния на выработку островковых антител и, следовательно, на развитие аутоиммунного воспаления, однако введение в рацион глютенa в возрасте до 3-х месяцев значительно повышало этот риск [48].

Гидролизированные молочные смеси

Результаты Международного рандомизированного двойного слепого исследования по профилактике развития инсулинзависимого сахарного диабета среди людей из группы генетического риска (The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR), опубликованные в 2018 г., не подтвердили гипотезу о профилактическом влиянии гидролизованной детской смеси по сравнению со смесями на основе коровьего молока на снижение риска развития диабета 1-го типа у детей с повышенной генетической предрасположенностью [49, 50].

Безглютеновая диета

A. A. Al Hayek, W. M. Al Zahrani, H. M. Al Ablani, et al. (2023) опубликовали результаты своего рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором изучали влияние безглютеновой диеты на изменения кишечного микробиома и на выработку эндогенного инсулина у больных с впервые выявленным СД1 в сочетании с целиакией. Авторы указывают на отсутствие статистически значимого снижения в предотвращении развития диабета [49].

Витамин D

Позитивное влияние витамина D на сохранение остаточной функции β-клеток ПЖ и контроль гликемии у пациентов с СД1 доказано рядом исследований [51–55]. В исследовании A. Mishra et al. (2016) был выявлен более высокий уровень стимулированного С-пептида натощак у детей с СД1, получающих витамин D совместно с препаратами кальция, через 6 месяцев терапии [53]. D. Giri et al. (2017) была зарегистрирована тенденция к более высокому снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) пациентов с СД1, получавших дополнительно витамин D [54]. Результаты исследования M. A. Gabbay et al. показали, что у пациентов со стажем диабета не более 6 месяцев адекватная терапия в виде холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев приводит к значимому увеличению количества регуляторных Т-клеток, улучшая тем самым защитный иммунологический эффект, и более медленному снижению остаточной функции β-клеток [55].

В двух других проспективных исследованиях было показано, что применение холекальциферола в дозах от 400 до 6000 МЕ совместно с инсулином у пациентов с СД1 приводит к статистически значимому улучшению гликемии и снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [56, 57]. Согласно данным R. P. Panjiyar et al. (2018) терапия инсулином в сочетании с холекальциферолом в дозе 3000 МЕ в день в течение 12 месяцев также приводит к статистически значимому снижению гликемии и более медленному снижению остаточной секреции β-клеток ПЖ у детей с СД1. По окончании исследования среди детей, получающих холекальциферол были зарегистрированы достоверно значимо более низкие уровни тощачковой гликемии, HbA_{1c} и средней суточной дозы инсулина, в то время как средний уровень стимулированного С-пептида статистически значимо выше, чем в группе детей, получающих только инсулин [57].

Однако в исследовании E. M. Shih et al. (2017) значимых изменений в течении СД1 при совместной терапии инсулином и витамином D не выявлено [58].

Следовательно, полученные неоднозначные результаты по функциональным способностям витамина D восстанавливать иммунотолерантность, противодействуя тем самым аутоиммунному ответу, замедлять прогрессирование разрушения β-клеток поджелудочной железы и улучшать уровень гликемии, служит поводом для дальнейшего изучения адекватной терапии СД 1-го типа.

Микробиота кишечника

В науке последние в два десятилетия с появлением новых методов секвенирования генов значительное внимание приковано к исследованию метагенома человека. Активно изучается взаимосвязь изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника с различными заболеваниями, в том числе аутоиммунными, включая СД1. Опубликован ряд новых данных о возможном влиянии кишечной микробиоты на иммунопатогенез СД1, его развитие и прогрессирование⁵ [59–61]. Так, результаты исследования Ю. А. Захарова и А. В. Васильева (2023) отражают положительное влияние на течение СД1 у детей при применении в течение 21 дня 100 г композиции пищевой добавки со следующим составом: резистентный крахмал 2–10 г, инулин 5–10 г, порошок черного тмина (*Nigella Sativa*) 1–1,5 г, порошок черного перца (*Piper nigrum* L.) 0,1–0,5 г, порошок белого гриба 35–50 г, порошок шампиньона (*Agaricus*) 35–50 г, порошок куркумы от 0,1 до 12 г. В результате наблюдения выявлено достоверно значимое уменьшение количества микроорганизмов, вызывающих воспаление (практически полная эрадикация бактерий *Clostridium*), снижение уровня инсулинорезистентности и повышение чувствительность к инсулину⁶.

2. Хирургические методы терапии с сахарного диабета 1-го типа

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы, являющаяся, по мнению ряда исследователей, терапевтической заменой ежедневных инъекций инсулина, была впервые проведена в 1974 г. Однако усилия по рутинной трансплантации данных клеток в качестве средства для лечения СД1 были затруднены из-за их ограниченной доступности и иммунного отторжения. В 2000 г. А. М. Шапиро и соавт. удалось добиться стойкой инсулиновой независимости у семи пациентов с СД1 в результате терапии в виде сочетания инфузии адекватной островковой массы и безглюкокортикоидной иммуносупрессии. Это метод стал известен как Эдмонтонский протокол [22]. В последующие годы трансплантология в данном направлении достигла значительных результатов — появились новые высокотехнологические методы очищения трансплантата и щадящие методы иммуносупрессии, сочетание которых как существенно положительно повлияло на метаболические показатели, так и повысило уровень безопасности для пациентов [23]. В результате на 1-й Всемирной консенсусной конференции по трансплантации поджелудочной железы в 2019 г. было доказано, что правильное назначение и выполнение операций в профессиональных центрах приводит к высокому терапевтическому индексу (эффекту). Так, около 60 % больных в течение 5 лет после трансплантации достигают инсулиннезависимости [24]. Однако нехватка доноров ПЖ в мире для кли-

нической трансплантации островков остается серьезной проблемой и ограничивает использование данного метода в терапии СД1.

Стволовые клетки

Терапия на основе стволовых клеток считается перспективным потенциальным терапевтическим методом лечения СД1. И поскольку в регенеративной медицине ожидается применение плюрипотентных (репрограммированных, дифференцированных) стволовых клеток человека, были проведены стратегические исследования с целью получения островковых клеток *in vitro*. Текущие стратегии создания стволовых клеток в основном основаны на подходах, имитирующих нормальное развитие поджелудочной железы. Предполагается, что полученные клетки, имеющие характеристики эмбриональных стволовых клеток, экспрессируют специфические биологические маркеры нормальных β -клеток ПЖ, которые идентифицируют терминальный статус дифференцировки [25–30]. Кроме того, после имплантации пациентам с СД или животным с иммунодефицитом и диабетом эти сгенерированные *in vitro* островковые клетки должны реагировать на изменение уровня глюкозы в крови, продуцировать достаточное количество инсулина и, следовательно, устранять гипергликемию.

Тем не менее результаты клинических испытаний терапии стволовыми клетками при СД1, проведенные в 2012–2017 гг., все еще неудовлетворительны, и многие вопросы и технологические препятствия остаются пока не решенными [31].

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение последних десятилетий основной вектор научного поиска на замедление развития манифестного СД1 направлен на возможную защиту β -клеток ПЖ от иммуноопосредованного разрушения. Многолетние исследования, посвященные введению инсулина и пептида проинсулина лицам, находящимся в высокой группе риска по развитию СД1 и имеющим аутоантитела к инсулину, показали отсутствие эффективности. Результаты исследований, посвященные глутаматдекарбоксилазе, напротив, оказались перспективными и на данный момент продолжаются.

Последнее время для лечения иммуноопосредованных заболеваний активно используют рекомбинантные МАТ. В том числе и лечению СД1 посвящено множество исследований. Так, в 2022 году впервые был одобрен теплизумаб для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет. Но огромная стоимость и ограниченный эффект данного препарата создают препятствие для широкого применения в клинической практике.

Исследования, посвященные неаутоантигенспецифическим методам лечения СД1 (никотинамид, кетотифен), не подтвердили предотвращения развития заболевания. Также отсутствует статистически значимое снижение развития диабета при использовании безглютеновой диеты и гидролизированных молочных смесей. Ряд исследова-

⁵ Патент № RU2794263C1 *Композиция биологически активной пищевой добавки и способ ее введения*. Патентообладатели Захаров Ю. А., Васильев А. В., авторы Захаров Ю. А., Васильев А. В. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 13 апреля 2023 г.

⁶ Там же.

ний показал эффективность применения холекальциферола совместно со стандартной инсулинотерапией. Данная комбинированная терапия приводит к более медленному снижению остаточной функции β -клеток при СД1. Но при этом полностью предотвратить прогрессирование заболевания невозможно.

С активным развитием трансплантологии появились современные высокотехнологические методы трансплантации островков поджелудочной железы с достаточными методами иммуносупрессии. Возможно, при решении проблемы нехватки доноров этот метод будет перспективен в обозримом будущем.

Таблица 1. Данные исследований, включенные в анализ, в хронологическом порядке

Table 1. Research data included in the analysis, in chronological order

Метод лечения	Авторы и год публикации	Дизайн исследования, период, страна	Участники, основные критерии включения	Основной вывод исследования
Кетотифен 4 мг/сут	K. P. Bohmer et al., 1994 [45]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 1992–1993, Германия	Пациенты с преддиабетом и с положительными результатами на антитела к островковым клеткам (ICA+); от 3 до 31 года ($n = 9$)	Исследование не смогло продемонстрировать сохранение функции бета-клеток кетотифеном на поздней стадии до манифестации клинического диабета
Инсулинотерапия (подкожные и в/в инъекции рекомбинантного человеческого инсулина ультра lente в начальной дозе 0,125 ед/кг/сут)	Diabetes Prevention Trial–Type 1 Diabetes Study Group, 2002 [9]	Рандомизированное контролируемое неслепое клиническое исследование, 1994–2002, США, Канада	Родственники больных СД1 первой и второй линии родства с наличием АТ к островковым клеткам, в возрасте от 3 до 45 лет ($n = 2103$)	У лиц с высоким риском развития диабета инсулин в дозировке, использованной в этом исследовании, не задерживает и не предотвращает развитие СД1
Никотинамид 1,2 г/м ²	E. F. Lampeter et al., 1998 [39]	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, 1997–1998, Германия, Австрия	Пациенты (братья и сестры детей с СД1) в возрасте от 3 до 12 лет с высокими титрами аутоантител к островковым клеткам, основная группа, получающие никотинамид ($n = 25$), контрольная группа ($n = 30$)	В подгруппе лиц, склонных к диабету, с очень высоким риском и с предполагаемым быстрым прогрессированием заболевания, лечение никотинамидом не вызвало значительного снижения или задержки развития диабета
Трансплантация островковых клеток ПЖ в сочетании с иммуносупрессивным режимом без глюкокортикоидов, состоящим из сиролимуса, такролимуса и даклизумаба	A. M. Shapiro et al., 2000 [22]	Результаты трансплантации, 1999–2000, Канада	Семь пациентов 29–54 лет, с СД1, стаж заболевания 18–50 лет. Критерии отбора: в анамнезе рецидивирующая тяжелая гипогликемия с комой или метаболическая нестабильность в тяжелой степени	Трансплантация островков сама по себе связана с минимальным риском и приводит к хорошему метаболическому контролю с нормализацией показателей гликозилированного гемоглобина и устойчивой свободой от необходимости в экзогенном инсулине
Проинсулин (интраназально инсулин в дозе 1 ЕД/кг/сутки)	K. Nantö-Salonen et al., 2008 [15]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, 1997–2006, Финляндия	Дети с генотипами HLA и аутоантителами, повышающими риск заболевания; для получения короткодействующего человеческого инсулина ($n = 115$ и $n = 22$), и плацебо ($n = 109$ и $n = 18$)	Введение назального инсулина, начатое вскоре после обнаружения аутоантител, не смогло предотвратить или задержать развитие СД1

Метод лечения	Авторы и год публикации	Дизайн исследования, период, страна	Участники, основные критерии включения	Основной вывод исследования
Моноклональные антитела (теплизумаб 2 курса)	K. C. Herold et al., 2013 [32]	Рандомизированное открытое исследование, 2005–2011, США	Пациенты с диагнозом СД1 в течение 8 недель после регистрации в исследовании и положительным результатом на анти-GAD65, анти-ICA512 или ICA, в возрасте 8–25 лет. Основная группа, получивших теплизумаб ($n = 52$), контрольная группа ($n = 25$)	Лечение теплизумабом сохраняет выработку инсулина и снижает использование экзогенного инсулина у некоторых пациентов с впервые выявленным СД1
Глутаматдекарбоксилаза (GAD-Alum). Три внутривенные инъекции 4 мкг GAD-alum и 2000 МЕ витамина D перорально ежедневно с 1-го по 120-й день	S. Puente-Marin et al., 2023 [19]	Двухгрупповое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 2017–2019, Чехия, Нидерланды, Испания, Швеция	Пациенты с СД1 ($n = 109$) в возрасте 12–25 лет, стратифицированные по уровню сывороточного GADA	Пациенты с гаплотипом DR3DQ2 имели отчетливый ранний клеточный иммунный ответ на инъекции GAD-alum в лимфатический узел и преобладающую секрецию и пролиферацию IL13, вызванную GAD 65, что, по-видимому, связано с лучшим клиническим результатом

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ПЖ — поджелудочная железа; СД — сахарный диабет.
Note: compiled by the authors. Abbreviations: ПЖ — pancreas; СД — diabetes mellitus.

Еще один достаточно перспективный метод лечения СД1 — терапия на основе стволовых клеток. Но в этом направлении оказалось много вопросов, и поиск решения проблем активно продолжается.

Некоторые данные исследований приведены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение истории разработки и применения как консервативных, так и хирургических методов первичной и вторичной профилактики СД1 в последние десятилетия показало, что данная проблема еще пока недостаточно изучена и объяснима. Большая часть клинических исследований в данной области имеет недостаточный пролонгированный срок, поэтому не позволяет сделать

объективные выводы об эффективности представленных методов (антигенспецифическая иммуносупрессия, трансплантация островковых клеток поджелудочной железы, терапия плюрипотентными стволовыми клетками, терапия моноклональными антителами, включая теплизумаб, применение витамина D, кишечной микробиоты) для лечения СД1. Однако ряд полученных результатов обнадеживают в перспективе их применения. Можно предположить, что в будущем основной акцент исследований будет сделан на терапию моноклональными антителами, плюрипотентными стволовыми клетками, глутаматдекарбоксилазой и трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю., Пекарева Е.В., Ибрагимова Л.И., Михина М.С., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Суркова Е.В., Лаптев Д.Н., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Гомова И.С., Липатов Д.В., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Климонтов В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш., Руткина Л.А. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(1S):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OYu, Pekareva EV, Ibragimova LI, Mikhina MS, Galstyan GR, Tokmakova AY, Surkova EV, Laptev DN, Kononenko IV, Egorova DN, Klefortova II, Sklyanik IA, Yarek-Martynova IYa, Severina AS, Martynov SA, Vikulova OK, Kalashnikov VYu, Gomova IS, Lipatov DV, Starostina EG, Ametov AS, Antsiferov MB, Bardymova TP, Bondar IA, Valeeva FV, Demidova TYu, Klimontov VV, Mkrumyan AM, Petunina NA, Suplotova LA, Ushakova OV, Khalimov YuSh, Ruyatkina LA. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, Marcovecchio L, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1270–1276. <https://doi.org/10.1111/pedi.13455>
- Моргунов Л.Ю. Flash-мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом: просто, удобно, необходимо. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):69–78. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-69-78>

- Morgunov LYu. Flash glucose monitoring in patients with diabetes mellitus: simple, convenient, necessary. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):69–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-69-78>
4. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Котешкова О.М., Маркова Т.Н., Пашкова Е.Ю., Мишра О.А., Курганович А.В. Оценка вариабельности уровня гликемии на основе самоконтроля. Результаты пилотного проекта. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):26–31. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>
Antsiferov MB, Demidov NA, Koteschkova OM, Markova TN, Pashkova EYu, Mishra OA, Kurganovich AV. Assessment of the variability of glycemic levels based on self-control. Pilot project results. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):26–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-26-31>
 5. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., Власова К.А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):35–41. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41>
Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV, Vlasova KA. Analysis of the experience of using insulin therapy with the closed loop method among patients with type 1 diabetes in Russia. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):35–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41>
 6. Michels AW, von Herrath M. 2011 Update: antigen-specific therapy in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(4):235–240. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834803ae>
 7. Лаптев Д.Н. Иммуноterapia сахарного диабета 1-го типа: современное состояние проблемы и ее перспективы. Часть 1. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(4):24–34. <https://doi.org/10.14341/probl200955424-34>
Laptev DN. Immunotherapy for type 1 diabetes: state-of-the-art and prospects. Part 1. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(4):24–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955424-34>
 8. Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>
Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS, Nikonova TV. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10326>
 9. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1685–1691. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012350>
 10. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Raffkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1068–1076. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1068>
 11. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlig H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP; DPT-1 and TrialNet Study Groups. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1585–1590. <https://doi.org/10.2337/dc11-0523>
 12. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, Weets I, Keymeulen B, De Block C, Tits J, Pipeleers DG, Mathieu C; Belgian Diabetes Registry. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2009;35(4):319–327. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.02.005>
 13. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(19):1891–1902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17070>
 14. Martinez NR, Augstein P, Moustakas AK, Papadopoulos GK, Gregori S, Adorini L, Jackson DC, Harrison LC. Disabling an integral CTL epitope allows suppression of autoimmune diabetes by intranasal proinsulin peptide. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1365–1371. <https://doi.org/10.1172/JCI17166>
 15. Nantö-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkalä A, Korhonen S, Erkkola R, Sipilä JJ, Haavisto L, Siltala M, Tuominen J, Hakalax J, Hyöty H, Ilonen J, Veijola R, Simell T, Knip M, Simell O. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9651):1746–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61309-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61309-4)
 16. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J; DiAPREV-IT Study Group. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):410–419. <https://doi.org/10.1111/pedi.12611>
 17. Casas R, Dietrich F, Barcenilla H, Tavira B, Wahlberg J, Achenbach P, Ludvigsson J. Glutamic Acid Decarboxylase Injection Into Lymph Nodes: Beta Cell Function and Immune Responses in Recent Onset Type 1 Diabetes Patients. *Front Immunol*. 2020;11:564921. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564921>
 18. Ludvigsson J. GAD65: a prospective vaccine for treating Type 1 diabetes? *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):1033–1043. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1328495>
 19. Puente-Marin S, Dietrich F, Achenbach P, Barcenilla H, Ludvigsson J, Casas R. Intralymphatic glutamic acid decarboxylase administration in type 1 diabetes patients induced a distinctive early immune response in patients with DR3DQ2 haplotype. *Front Immunol*. 2023;14:1112570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112570>
 20. Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, Barcenilla H, Tavira B, Wahlberg J, Achenbach P, Ludvigsson J. Intra-lymphatic administration of GAD-alum in type 1 diabetes: long-term follow-up and effect of a late booster dose (the DIAGNODE Extension trial). *Acta Diabetol*. 2022;59(5):687–696. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01852-9>
 21. Ludvigsson J. Autoantigen Treatment in Type 1 Diabetes: Unsolved Questions on How to Select Autoantigen and Administration Route. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1598. <https://doi.org/10.3390/ijms21051598>
 22. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000;343(4):230–238. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>
 23. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, Vistoli F, Baronti W, Marchetti P, Boggi U. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. 2017;108(5):405–418. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05224-7>
 24. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev*. 2019;40(2):631–668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
 25. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. *Cell*. 2014;159(2):428–439. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.040>
 26. Russ HA, Parent AV, Ringler JJ, Hennings TG, Nair GG, Shveygert M, Guo T, Puri S, Haataja L, Cirulli V, Belloch R, Szot GL, Arvan P, Hebrok M. Controlled induction of human pancreatic progenitors produces functional beta-like cells in vitro. *EMBO J*. 2015;34(13):1759–1772. <https://doi.org/10.15252/embj.201591058>
 27. Mu XP, Ren LQ, Yan HW, Zhang XM, Xu TM, Wei AH, Jiang JL. Enhanced differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into insulin-producing cells in vitro. *J Diabetes Investig*. 2017;8(1):34–43. <https://doi.org/10.1111/jdi.12544>
 28. Yabe SG, Fukuda S, Takeda F, Nashiro K, Shimoda M, Okochi H. Efficient generation of functional pancreatic β -cells from human induced pluripotent stem cells. *J Diabetes*. 2017 Feb;9(2):168–179. doi: 10.1111/1753-0407.12400. Epub 2016 May 31. PMID: 27038181
 29. Páth G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus — Focus on mesenchymal stem cells. *Metabolism*. 2019;90:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.005>
 30. Tao T, Wang Y, Chen W, Li Z, Su W, Guo Y, Deng P, Qin J. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab Chip*. 2019;19(6):948–958. <https://doi.org/10.1039/c8lc01298a>
 31. Hwang G, Jeong H, Yang HK, Kim HS, Hong H, Kim NJ, Oh IH, Yim HW. Efficacies of Stem Cell Therapies for Functional Improvement

- of the β Cell in Patients with Diabetes: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Int J Stem Cells*. 2019;12(2):195–205. <https://doi.org/10.15283/ijsc18076>
32. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, Boyle KD, Keyes-Elstein L, Aggarwal S, Phippard D, Sayre PH, McNamara J, Bluestone JA; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766–3774. <https://doi.org/10.2337/db13-0345>
33. Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-827. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21801.1>
34. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Daifotis AG, Herold KC, Ludvigsson J, Protégé Trial Investigators. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901–3908. <https://doi.org/10.2337/db13-0236>
35. Greenbaum C, Lord S, VanBuecken D. Emerging Concepts on Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(11):119. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0932-x>
36. O'Donovan AJ, Gorelik S, Nally LM. Shifting the paradigm of type 1 diabetes: a narrative review of disease modifying therapies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1477101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1477101>
37. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603–613. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
38. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>
39. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *DENIS Group. Diabetes*. 1998;47(6):980–984. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.6.980>
40. Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):576–579. <https://doi.org/10.14341/DM12988>
41. Laptev DN, Dedov II. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(6):576–579 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12988>
42. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9413):925–931. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15786-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15786-3)
43. Elliott RB, Pilcher CC, Stewart A, Fergusson D, McGregor MA. The use of nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;696:333–341. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb17169.x>
44. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9413):925–931. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15786-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15786-3)
45. Pandey A, Tripathi P, Pandey R, Srivatava R, Goswami S. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(4):504–512. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.90103>
46. Böhmer KP, Kolb H, Kuglin B, Zielasek J, Hübinger A, Lampeter EF, Weber B, Kolb-Bachofen V, Jastram HU, Bertrams J, et al. Linear loss of insulin secretory capacity during the last six months preceding IDDM. No effect of antiedematous therapy with ketotifen. *Diabetes Care*. 1994;17(2):138–141. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.2.138>
47. Carel JC, Boitard C, Eisenbarth G, Bach JF, Bougnères PF. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J Autoimmun*. 1996;9(6):739–745. <https://doi.org/10.1006/jaut.1996.0096>
48. Huppmann M, Baumgarten A, Ziegler AG, Bonifacio E. Neonatal Bacille Calmette-Guerin vaccination and type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1204–1206. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1204>
49. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated auto-antibodies. *JAMA*. 2003;290(13):1721–1728. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1721>
50. Al Hayek AA, Al Zahrani WM, AlAblani HM, Al Dawish MA. Metabolic control, adherence to the gluten-free diet and quality of life among patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):189. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01167-x>
51. Writing Group for the TRIGR Study Group; Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, Castano L, Danne T, de Beaufort C, Dosch HM, Dupre J, Fraser WD, Howard N, Ilonen J, Konrad D, Kordonouri O, Krischer JP, Lawson ML, Ludvigsson J, Madacsy L, Mahon JL, Ormiston A, Palmer JP, Pozzilli P, Savilahti E, Serrano-Rios M, Songini M, Taback S, Vaarala O, White NH, Virtanen SM, Wasikowa R. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(1):38–48. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
52. Felício KM, de Souza ACCB, Neto JFA, de Melo FTC, Carvalho CT, Arbage TP, de Rider Brito HA, Peixoto AS, de Oliveira AF, de Souza Resende F, Reis SS, Motta AR, da Costa Miranda H, Janau LC, Yamada ES, Felício JS. Glycemic Variability and Insulin Needs in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Supplemented with Vitamin D: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring System. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):395–403. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170616075013>
53. Nwosu BU. Guidance for high-dose vitamin D supplementation for prolonging the honeymoon phase in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:974196. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.974196>
54. Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: a case control interventional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):395–400. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0088>. PMID: 26244673
55. Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P, Senniappan S. Treating vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):465. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2794-3>
56. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):601–607. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.164>
57. Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, Chung TL, Moran-Auth Y, Wehrle J, Cappel C, Huenecke S, Herrmann E, Koehl U, Badenhop K. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2865>
58. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2018(3):111–117. <https://doi.org/10.5114/peddm.2018.80992>
59. Shih EM, Mittelman S, Pitukcheewanont P, Azen CG, Monzavi R. Effects of vitamin D repletion on glycemic control and inflammatory cytokines in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016 Feb;17(1):36–43. <https://doi.org/10.1111/pedi.12238>
60. Percharth R, Magee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A, Mughal MZ, Ehtisham S, Campbell J, Ainsworth S, Marshall M, Bone M, Doughty I, Clayton PE. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocr Connect*. 2017;6(4):225–231. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0045>

60. Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>
Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS, Nikonova TV. The role of the gut

- microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM10326>
61. He L, Chen R, Zhang B, Zhang S, Khan BA, Zhu D, Wu Z, Xiao C, Chen B, Chen F, Hou K. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes mellitus. *Front Immunol*. 2022;13:930872. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930872>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хоботкова Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-8444-2767>

Миняйлова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2128-1353>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana S. Khobotkova — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-8444-2767>

Natalya N. Minyailova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2128-1353>

Будникова Олеся Владимировна — кандидат медицинских наук, врач детский эндокринолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Юргинская городская больница».

<https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>

Ведерникова Алена Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9658-5220>

Olesya V. Budnikova — Cand. Sci. (Med.), Pediatric Endocrinologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5004-1896>

Alena V. Vedernikova — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9658-5220>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

