ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2024 / том 23 / № 2

Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

Союз педиатров России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)
www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель
Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор
Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)
Заместители главного редактора
Ван Ден Анкер Д., проф. (Базель, Швейцария);
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)
Научный редактор
Сайгитов Р.Т., д.м.н.
Ответственный секретарь
Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru
Выпускающий редактор
Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru
Отдел рекламы
Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (499) 132-02-07
Верстка
Трухтанова Е.А.
Корректор
Претро Э.Р.
Перевод
Сладков Д.Г.

Адрес редакции
119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1
Телефон (499) 132-02-07, (916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), д.м.н., проф.
Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.
Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН
Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент
Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.
Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.
Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.
Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.
Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), д.м.н., проф.
Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН
Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.
Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.
Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.
Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН
Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН
Левина Ю.Г. (Москва), к.м.н.
Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Петеркова В.А. (Москва), д.мн., проф. акад. РАН
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.
Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН
Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН
Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.
Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН
Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.
Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.
Талалаев А.Г. (Москва), д.мн., проф.
Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.
Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН
Эйгеннманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.
Яковлева Т.В. (Москва), д.мн., проф.
Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель
Издательство «ПедиатрЪ»
119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42

Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz.
Знаком информационной продукции не маркируется.
Дата выхода в свет 30.04.2024.
Тираж 7000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

58 А.И. Хавкин, А.В. Налетов, Д.И. Масюта, Р.Ф. Махмутов
РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

63 Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая
ЛЕЧЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

71 Д.О. Иванов, К.Е. Моисеева, К.С. Межидов, В.К. Юрьев, К.Г. Шевцова, А.В. Алексеева, В.М. Болотских
МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

84 Р.А. Мукожева, Т.В. Куличенко, Л.Ю. Семавина, В.И. Босикова, А.В. Уарова
ДИНАМИКА СВОЕВРЕМЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ДВУХ СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С НАИМЕНЬШИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРИВИТОСТИ В 2020 Г.: СЕРИАЛЬНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

96 О.В. Бугун, Г.П. Богоносова, Т.А. Астахова, Т.А. Баирова, Н.Н. Мартынович, Д.М. Барыкова, Т.Ю. Белькова, Ю.С. Ливадарова, Н.И. Сысоева
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ У СИБСОВ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

104 Д.К. Черневский, А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, Е.Ю. Борисова, Н.А. Дорощук, О.С. Грознова
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА, ВЫЗВАННАЯ РАНЕЕ НЕ ОПИСАННЫМ ГОМОЗИГОТНЫМ НУКЛЕОТИДНЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА *ATP7B*: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

111 Е.Н. Ефанова, Д.Г. Таскаева
СОЧЕТАНИЕ ПСОРИАЗА И ВИТИЛИГО У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ СОТОСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

The Union of Pediatricians of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)
www.vsp.spr-journal.ru

Founder
The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief
Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)
Deputy editors-in-chief
Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)
Research editor
Saygitov R.T., MD, PhD
Editorial secretary
Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru
Publishing editor
Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru
Advertising department
Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07
Designer
E.A. Trukhtanova
Proof-reader
E.R. Pretro
Translator
D.G. Sladkov

Correspondence address
«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.
Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.
Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.
Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof., corresponding member of RAS
Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.
Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.
Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic of Uzbekistan), PhD, prof.
Eygennmann F. (Zurich, Switzerland), MD, PhD, prof.
Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.
Karkashadze G.A. (Moscow), PhD
Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.
Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.
Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD
Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof., academician of RAS
Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof., corresponding member of RAS
Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.
Levina Y.G. (Moscow), PhD
McIntosh D. (London, United Kingdom), MD, PhD, prof.
Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.
Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.
Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD, prof.
Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS
Rakhmanina N. (Vashington, USA), MD, PhD, prof.
Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.
Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding member of RAS, RAS prof.
Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS
Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.
Surkov A.N. (Moscow), PhD
Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.
Ustinova N.V. (Moscow), PhD
Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.
Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD, assistant professor
Vishneva E.A. (Moscow), PhD
Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.
Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.
Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS
Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.
Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD
Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof., foreign member of RAS

Publisher
«Paediatrician» Publishers LLG
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42

Mass media registration certificate dated July 25, 2003. Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.
Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.
While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**».

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19,
www.opk.bz.
Signed for printing 30/04/2024.
Edition 7000 copies
Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / № 2
CONTENT

REVIEW

58 Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov, Dmitry I. Masyuta, Ravil F. Makhmutov
ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: LITERATURE REVIEW

63 Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya
MANAGEMENT OF CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA

ORIGINAL ARTICLE

71 Dmitry O. Ivanov, Karina E. Moiseeva, Kazbek S. Mezhidov, Vadim K. Yuriev, Kseniya G. Shevtsova, Anna V. Alekseeva, Vyacheslav M. Bolotskikh
INFANT MORTALITY IN THE CHECHEN REPUBLIC: COMPARATIVE ANALYSIS AND MAJOR TRENDS

84 Radima A. Mukozheva, Tatyana V. Kulichenko, Liudmila Yu. Semavina, Vera I. Bosikova, Alexandra V. Uarova
DYNAMICS OF TIMELY VACCINATION AMONG TENDER-AGE INFANTS IN TWO SUBJECTS OF RUSSIAN FEDERATION WITH THE LOWEST IMMUNIZATION COVERAGE IN 2020: SERIAL CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

96 Olga V. Bugun, Galina P. Bogonosova, Tatyana A. Astakhova, Tatyana A. Bairova, Natalya N. Martynovich, Darya M. Barycova, Tatyana Y. Belkova, Yuliya S. Livadarova, Nanalya I. Sysoeva
CLINICAL COURSE OF METHYLMALONIC ACIDURIA IN SIBLINGS: TWO CLINICAL CASES

104 Denis K. Chernevskiy, Alla E. Lavrova, Ekaterina Yu. Konovalova, Elena Yu. Borisova, Natalia A. Doroshchuk, Olga S. Groznova
WILSON'S DISEASE CAUSED BY PREVIOUSLY UNDESCRIBED HOMOZYGOUS NUCLEOTIDE VARIANT OF THE *ATP7B* GENE: CLINICAL CASES

111 Elena N. Efanova, Daria G. Taskaeva
COMBINATION OF PSORIASIS AND VITILIGO IN A CHILD WITH SOTOS SYNDROME: CLINICAL CASE

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722

А.И. Хавкин[1, 3], А.В. Налетов[2], Д.И. Масюта[2], Р.Ф. Махмутов[2]

[1] НИКИ детства, Москва, Российская Федерация
[2] ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация
[3] НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы

Контактная информация:
Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** gastropedclin@gmail.com
Статья поступила: 06.02.2024, **принята к печати:** 16.04.2024

На сегодняшний день патогенез воспалительных заболеваний кишечника остается не до конца изученным. Генетическая предрасположенность, нарушение иммунной регуляции, нарушение состава кишечной микробиоты, воздействие экологических факторов связаны с развитием воспаления слизистой оболочки кишечника и повышением эпителиальной проницаемости, что лежит в основе развития и прогрессирования заболевания. В научной литературе существует теория о том, что среди факторов окружающей среды дефицит витамина D увеличивает риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника. Однако изучение роли витамина D в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта остается малоисследованной проблемой. В статье представлены современные сведения, касающиеся влияния витамина D на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, иммунную систему и кишечную микробиоту в контексте звеньев патогенеза воспалительных заболеваний кишечника.
Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника, патогенез, витамин D, кишечная микробиота*

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):58–62. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются группой хронических идиопатических рецидивирующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и включают в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). На сегодняшний день генетическая предрасположенность, нарушение иммунной регуляции, кишечный дисбиоз и воздействие экологических факторов рассматриваются в качестве основных причин развития воспаления слизистой оболочки кишечника и повышения эпителиальной проницаемости, что лежит в основе патогенеза заболевания [1, 2].

В современной научной литературе активно обсуждается теория о том, что среди факторов окружающей среды дефицит витамина D увеличивает риск развития ВЗК, особенно у генетически восприимчивых индивидуумов [3, 4]. Это согласуется с фактом, что дефицит витамина D рассматривается в качестве фактора риска развития различной хронической воспалительной и аутоиммунной патологии, учитывая противовос-

Anatoly I. Khavkin[1, 3], Andrew V. Nalyotov[2], Dmitry I. Masyuta[2], Ravil F. Makhmutov[2]

[1] Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation
[2] Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation
[3] Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review

The pathogenesis of inflammatory bowel diseases still remains unclear nowadays. Genetic disposition, impaired immune regulation, disturbance in intestinal microbiota composition, exposure to environmental factors are associated with the development of inflammation in intestinal mucosa and increased epithelial penetrance that define disease's development and progression. There is a theory in scientific literature that vitamin D deficiency (among other environmental factors) increases the risk of inflammatory bowel disease. However, the role of vitamin D in the development of gastrointestinal tract diseases remains poorly studied. This article presents current data on the vitamin D effect on the intestinal mucosa barrier function, on the immune system and on the intestinal microbiota in the context of inflammatory bowel diseases pathogenesis.
Keywords: *inflammatory bowel diseases, pathogenesis, vitamin D, intestinal microbiota*

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Masyuta Dmitry I., Makhmutov Ravil F. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(2):58–62. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722

палительные и иммуномодулирующие свойства этого микронутриента [5].

ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

В человеческом организме витамин D в основном синтезируется в коже. Под воздействием ультрафиолетового излучения 7-дегидрохолестерин, содержащийся в коже, преобразуется в холекальциферол (витамин D_3) [6]. Около 20% витамина D поступает в организм с пищей в двух формах: витамин D_2 (эргокальциферол), который находится в продуктах растительного происхождения, и витамин D_3 (холекальциферол), присутствующий в продуктах животного происхождения (рыба жирных сортов, рыбий жир) [7]. Затем холекальциферол или эргокальциферол транспортируются в печень при помощи витамин-D-связывающего белка (VDBP) альфа-глобулина, вырабатываемого печенью. В печени витамин D-25-гидроксилаза (CYP2R1) участвует в превращении витамина D_3 в более активный метаболит — 25-гидроксивитамин D_3 [25(OH)D3] (кальцидиол) [8]. Именно кальцидиол принято рассматривать в качестве главной циркулирующей формы витамина D, а концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является биомаркером обеспеченности организма данным микронутриентом [6]. В дальнейшем кальцидиол транспортируется в почки. Фермент 1α-гидроксилаза (CYP27B1) катализирует превращение 25(OH)D3 в 1,25-дигидроксивитамин D_3 [1,25(OH)2D3] (кальцитриол), являющийся активной формой витамина D, оказывающий свои биологические эффекты путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), который экспрессируется в различных органах, включая кишечник [8].

Витамин D — важный регулятор обмена фосфатов и кальция. Помимо воздействия на кости, витамин D обладает выраженной биологической активностью, модулируя иммунные процессы в слизистой оболочке, поддерживая целостность кишечного барьера [6, 8]. Ряд исследований посвящены изучению роли дефицита витамина D в патогенезе иммуноопосредованных хронических воспалительных заболеваний, включая ВЗК.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Дефицит витамина D на сегодняшний день считается пандемией. Согласно эпидемиологическим данным, низкая обеспеченность витамином D отмечается более чем у миллиарда человек во всем мире и встречается во всех возрастных группах [6, 9, 10].

Недостаточность витамина D определяется при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, а дефицит — менее 10 нг/мл [6]. Приведенные значения основаны на воздействии витамина D на костную систему, в то время как минимальный уровень, необходимый для внекостных эффектов, определен менее четко.

Пациенты с ВЗК подвергаются повышенному риску развития дефицита витамина D ввиду различных факторов, включая нарушение всасывания питательных веществ и желчных кислот, ограничения в рационе питания (низкое потребление продуктов, богатых витамином D, таких как молочные продукты), лечение глюкокортикостероидами, избегание воздействия инсоляции в период проведения иммуносупрессивной терапии, воздействие генетических факторов [11].

Дефицит витамина D с высокой частотой встречается у пациентов с ВЗК. Установлено, что дефицит витамина D более выражен у пациентов с БК по сравнению с больными с ЯК [12]. Однако до настоящего времени неясно, существует ли реальная причинно-следственная связь между низкой обеспеченностью витамином D и развитием кишечного поражения. Согласно результатам нескольких клинических исследований, проведенных у пациентов с ВЗК, установлена связь между дефицитом витамина D и активностью заболевания, рецидивирующим его течением, большим риском госпитализации и хирургического вмешательства [13–16].

Недавние исследования продемонстрировали защитную роль витамина D в развитии ВЗК благодаря его воздействию на восстановление целостности и функцию кишечного барьера, местные кишечные противовоспалительные и иммуномодулирующие реакции, а также влияние на кишечную микробиоту [15].

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА КИШЕЧНИКА И ВИТАМИН D

Сигнальный путь витамин D/VDR участвует в контроле проницаемости кишечного эпителия, регулируя экспрессию нескольких компонентов плотных контактов, включая окклюдины и клаудины, адгезивных соединений, высвобождение антимикробных пептидов и муцинов. Активация данного сигнального пути ингибирует киназы легкой цепи миозина (MLCK), индуцирующие разрушение плотных контактов [17–19]. Обнаружено, что витамин D снижает проницаемость кишечного эпителия за счет уменьшения индуцируемого липополисахаридами воспаления, оказывая потенциальный защитный эффект в отношении развития и прогрессирования ВЗК [20]. В моделях на эпителиальных клетках установлено, что, кроме экспрессии окклюдинов и клаудинов, кальцитриол увеличивает экспрессию кадгерина E-152 [11].

Вызванный особенностями приема пищи дефицит витамина D повышает проницаемость кишечника в экспериментальных моделях на мышах. Установлено увеличение тяжести колита, индуцированного декстрансульфатом натрия, в экспериментальной модели на мышах после удаления VDR на эпителиальных клетках [21]. И наоборот, индукция экспрессии эпителиального VDR снижала активность воспалительного процесса в слизистой оболочке [22].

В исследовании, проведенном C.J. Reynolds и соавт., изучавшими реакцию кишечника на введение 1,25(OH)2D в моделях на мышах, установлено, что зрелые энтероциты являются мишенями для воздействия 1,25(OH)2D как в двенадцатиперстной, так и в толстой кишках [23].

Полученные данные об экспериментальном колите в исследованиях на животных убедительно подтверждают ключевую роль сигнального пути витамин D/VDR в поддержании эффективного барьера слизистой оболочки.

Исследования, оценивающие экспрессию VDR у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми испытуемыми, показали противоречивые результаты. Так, в работе Y.G. Zhang и соавт. сообщалось об уменьшении экспрессии VDR при ВЗК в биоптатах слизистой оболочки кишки [21]. В свою очередь, в двух других исследованиях не выявлено достоверных различий между выборками, однако экспрессия VDR имела обратную взаимосвязь с активностью воспаления в слизистой оболочке [24, 25].

В недавно проведенном исследовании M. Garg и соавт. установлено, что экспрессия гена *VDR* и интенсивность иммуногистохимического окрашивания белка рецептора были сходными в различных сегментах кишечника и между пациентами с ВЗК, и в сравнении с группой контроля. Данные показатели имели обратную связь с интенсивностью воспаления, но взаимосвязь их с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови установлена не была [24].

Также выявлено, что передача сигналов витамин D/VDR, ингибируя активацию ядерного транскрипционного фактора каппа-би (NF-κB), играющего важную роль в поддержа-

нии воспаления при ВЗК, может предотвращать индукцию модулятора апоптоза, регулируемого p53 (PUMA), уровни которого коррелируют с тяжестью заболевания [25].

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ВИТАМИН D

Открытие наличия VDR в клетках иммунной системы и присутствие CYP27B1 в дендритных клетках и макрофагах позволило предположить, что 1,25(OH)2D оказывает регуляторное влияние на иммунную систему [26, 27].

Установлено, что кальцитриол индуцирует транскрипцию генов антимикробных пептидов, таких как кателицидин и дефензин β2, в различных клеточных линиях человека, включая миелоидные клетки, моноциты/макрофаги и нейтрофилы [28]. Обнаружено, что в сыворотке крови концентрация 25(OH)D положительно коррелирует с уровнем кателицидина у пациентов с ЯК. Более того, обработка клеток толстой кишки человека 1,25(OH)2D индуцирует синтез кателицидина и интерлейкина (IL) 10, а также подавляет образование фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и рост *E. coli* [28].

В моделях на мышах, у которых в эксперименте отсутствовал VDR, установлена дефектная функция клеток Панета, что приводит к аутофагии, экзоцитозу гранул, снижению выработки антимикробных пептидов, таких как лизоцим и дефензин 4 [29, 30].

Витамин D также выполняет важную иммуномодулирующую роль в клетках Th1, Th2, Treg и Th17 [26, 31]. Установлено, что витамин D ингибирует экспрессию IL-12, IL-6 и Toll-подобных рецепторов в дендритных клетках, моноцитах и макрофагах, а также индуцируемую дендритными клетками активацию Т-клеток [25, 32]. Активация сигнального пути витамин D/VDR способствует изменению фенотипа Т-клеток от «эффекторного» к «регуляторному» и противовоспалительному за счет увеличения количества клеток Th2 и уменьшения дифференцировки клеток Th1 и Th17 [33]. Связывание витамина D с VDR задерживает продукцию Т-клетками таких цитокинов, как IL-2, интерферон гамма (IFN-γ), IL-17 и TNF-α. И наоборот, кальцитриол индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 клетками Treg и Th2 [34], что имеет решающее значение для поддержания иммунной толерантности и гомеостаза иммунной системы. Данные реакции предотвращают развитие экспериментального колита в моделях на животных [34–36]. В моделях на мышах установлено, что внутриутробный дефицит витамина D и VDR приводит к уменьшению синтеза инвариантных естественных Т-киллеров, что в дальнейшем не поддается коррекции приемом витамина D [34].

Витамин D может оказывать влияние на активацию В-клеток, снижая выработку ими IgE и повышая синтез IL-10, модулируя адаптивные иммунные реакции [36].

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И ВИТАМИН D

Кишечная микробиота и синтезируемые ею метаболиты составляют важную часть барьера слизистой оболочки ЖКТ.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) демонстрирует, что вариации гена *VDR* человека имеют корреляционную связь с изменениями состава микробиоты кишечника [37], в то время как отсутствие VDR в клетках кишечника приводит к развитию дисбиоза у мышей [21].

Бактериальный микробиом не экспрессирует VDR, однако передача сигналов VDR в эпителиальных и иммунных клетках опосредует воздействие витамина D на кишечную микробиоту [34].

Установлено, что витамин D влияет на восприимчивость мышей к колиту, вызванному декстрансульфатом натрия, регулируя состояние микробиоты кишечника и количество Treg RORγt/FoxP3$^+$ в толстой кишке [38].

Роль бактерий в модулировании уровня витамина D изучена лишь в нескольких исследованиях. На передачу сигналов VDR действительно влияют продуцируемые бактериями метаболиты, подобные бутирату, которые повышают уровень VDR в эпителиальных клетках в моделях на мышах [39]. В свою очередь, бутират, помимо того, что является основным энергетическим субстратом для клеток слизистой оболочки толстой кишки, усиливает межмолекулярное «сшивание» фибриновых цепей, процессы заживления, опосредованные трансглутаминазой и нетрансглутаминазой. Литохолевая кислота, другое внутрипросветное соединение, образующееся в результате метаболизма бактерий, подавляет выработку IL-2, индуцируя передачу сигналов VDR в Т-клетках [30]. Микробиота также может влиять на метаболизм витамина D через фактор роста фибробластов (FGF) 23 и экспрессию CYP27B1 [40].

В исследовании N. Naderpoor и соавт. установлено, что у взрослых с низкими сывороточными показателями кальцидиола, получавших саплементацию витамина D, наблюдалась более высокая численность рода *Lachnospira* и более низкая численность рода *Blautia*. Более того, у лиц с 25(OH)D >75 нмоль/л установлена повышенная численность рода *Coprococcus* и сниженная численность рода *Ruminococcus* по сравнению с лицами с 25(OH)D < 50 нмоль/л [41].

M. Bashir и соавт. в своем исследовании показали, что, хотя добавки витамина D могут модулировать микробиом верхних отделов ЖКТ, уменьшая количество условно-патогенных микроорганизмов, таких как γ-протеобактерии, включая *Pseudomonas* spp. и *Escherichia/Shigell*a spp., и увеличивая обилие бактериального генома, подобные изменения не происходят в нижних отделах ЖКТ [42].

Схожие результаты были получены в исследовании N. Charoenngam и соавт., в котором наблюдалось дозозависимое увеличение количества полезных бактерий и уменьшение числа патогенных в образцах кала здоровых взрослых после приема витамина D_3 [43].

Представленные исследования показали, что витамин D по-разному влияет на состав кишечной микрофлоры, возможно, из-за различий в дозировке и продолжительности приема [44, 45]. Однако в обоих исследованиях был сделан вывод, что витамин D может существенно влиять на распределение микробиома кишечника. В работе H. Schäffler и соавт. установлено, что прием витамина D оказывал специфическое влияние на кишечные бактериальные сообщества у пациентов с БК за счет увеличения численности потенциально полезных штаммов, таких как *Alistipes, Barnesiella*, неклассифицированных *Porphyromonadaceae, Roseburia, Anaerotruncus, Subdoligranulum* и *Ruminococcacea*. Авторы высказали предположение, что витамин D оказывает специфическое влияние на бактериальные сообщества при БК, а прием витамина D может иметь положительный эффект путем модуляции состава кишечной микробиоты, а также за счет увеличения количества потенциально полезных бактериальных штаммов [44]. Так, в исследовании M. Garg и соавт. было установлено, что прием витамина D (40 000 МЕ один раз в неделю) пациентами с ЯК в течение 8 нед не вызывал изменений в альфа-разнообразии, несмотря на небольшое снижение *Ruminococcus gnavus*. У пациентов наблюдалось увеличение *Enterobacteriaceae* без существенных изменений в *E. coli* и инвазивной *Fusobacterium nucleatum*. Несмотря на полученные результаты, в группе пациентов с ЯК установлено улучшение показателей маркеров воспаления (снижение уровня фекального кальпротектина, повышение альбумина и снижение тромбоцитов в крови), а также активности заболевания [45].

В исследовании, проведенном K. Soltys и соавт., оценивалась возможная связь между сезонностью уровней витамина D в сыворотке крови и изменениями в микробиоме у 87 больных с ВЗК. В летне-осенний период у пациентов отмечалось увеличение численности *Pediococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Escherichia/Shigella* spp. Напротив, установлено уменьшение количества бактерий, связанных с воспалением, таких как *Eggerthella lenta, Fusobacterium* spp., *Helicobacter* spp. [46].

Таким образом, на сегодня проведено лишь небольшое количество исследований, посвященных изучению влияния витамина D на состояние кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК. При этом схемы исследований были неоднородны, а в испытаниях принимало участие небольшое число пациентов, что, возможно, является причиной получения противоречивых результатов.

На основании полученных в исследованиях данных можно предположить, что более высокая обеспеченность витамином D пациентов с ВЗК уменьшает воспаление слизистой оболочки кишечника и активность заболевания за счет влияния на проницаемость слизистой оболочки кишки, модуляции иммунного ответа и состава кишечной микробиоты. На данный момент трудно определить эффективную дозу саплементации витамина D у пациентов с ВЗК. Необходимы дальнейшие клинические исследования пациентов с ВЗК, оценивающие влияние витамина D на звенья патогенеза воспалительного процесса в кишке.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

А.В. Налетов — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

Д.И. Масюта — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

Р.Ф. Махмутов — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — literature review on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

Andrew V. Nalyotov — literature review on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

Dmitry I. Masyuta — reference list preparation, manuscript writing.

Ravil F. Makhmutov — reference list preparation, manuscript writing.

ORCID

А.И. Хавкин
https://orcid.org/0000-0001-7308-7280
А.В. Налетов
https://orcid.org/0000-0002-4733-3262
Д.И. Масюта
https://orcid.org/0000-0002-7880-8056
Р.Ф. Махмутов
https://orcid.org/0000-0002-4562-7515

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi:https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15[KhavkinAI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15]
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федулова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 32–42. [Khavkin AI, Nalyotov AV, Fedulova EN, Marchenko NA. Inflammatory bowel diseases in children: diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Nutrition*. 2023;13(3):32–42. (In Russ). doi: https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42]
3. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647–659.e4. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016
4. Infante M, Fabbri A, Della-Morte D, Ricordi C. The importance of vitamin D and omega-3 PUFA supplementation: a nonpharmacologic immunomodulation strategy to halt autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(18):6787–6795. doi: 10.26355/eurrev_202209_29780
5. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial — Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4048–4052. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20876
6. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»* / Союз педиатров России и др. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 96 с. [*Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii"*. The Union of Pediatrician of Russia. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ).]
7. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66 — № 2. — С. 78–84. — doi: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84 [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):78–84. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84]
8. Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В. и др. Витамин D и эпигеном основные дефиниции, механизмы и клинические эффекты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — № 9. — С. 209–221. — doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-209-221 [Khavkin AI, Loshkova EV, Doroshenko IV, et al. Vitamin D and the epigenome: basic definitions, mechanisms and clinical effects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(9):209–221. (In Russ). doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-209-221]
9. Налетов А.В. Обеспеченность витамином D детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами // *Children's medicine of the North-West*. — 2022. — Т. 10. — № 2. — С. 58–62. [Nalyotov AV. The assessment of vitamin d sufficiency in children with functional abdominal pain disorders living in

conditions of military conflict. *Children's medicine of the North-West*. 2022;10(2):58–62. (In Russ).]
10. Налетов А.В., Свистунова Н.А., Вакуленко М.В. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2020. — № 1. — С. 18–22. — doi: https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10004 [Nalyotov AV, Svistunova NA, Vakulenko MV. The availability of vitamin d in children first year with cow's milk proteins allergy living in conditions of military conflict in the donbass. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020;(1):18–22. (In Russ). doi: https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10004]
11. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management. *Nutrients*. 2019;11(5):1019. doi: https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.15.846
12. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut*. 2004;53(8):1129–1136. doi: https://doi.org/10.1136/gut.2003.036657
13. Law AD, Dutta U, Kochhar R, et al. Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: Prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(1):6–14. doi: https://doi.org/10.1007/s12664-019-00932-z
14. Burrelli Scotti G, Afferri MT, De Carolis A. Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2019;51(5):657–662. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.036
15. Wu Z, Liu D, Deng F. The Role of vitamin D in immune system and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res.* 2022;15:3167–3185. doi: https://doi.org/10.2147/JIR.S363840
16. Rasouli E, Sadeghi N, Parsi A, et al. Relationship between Vitamin D deficiency and disease activity in patients with inflammatory bowel disease in Ahvaz, Iran. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:419–425. doi: https://doi.org/10.2147/CEG.S254278
17. Sun J, Zhang YG. Vitamin D receptor influences intestinal barriers in health and disease. *Cells*. 2022; 11(7):1129. doi: https://doi.org/10.3390/cell11071129
18. Chen SW, Wang PY, Zhu J, et al. Protective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell. *Inflammation*. 2015;38(1):375–383. doi: https://doi.org/10.1007/s10753-014-0041-9
19. Du J, Chen Y, Shi Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2495–2506. doi: https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000526
20. Lee C, Lau E, Chusilp S, et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(12):1395–1401. doi: https://doi.org/10.1007/s00383-019-04586-y
21. Wu S, Zhang YG, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082–1094. doi: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436
22. Liu W, Chen Y, Golan MA, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Investig.* 2013;123(9):3983–3996. doi: https://doi.org/10.1172/JCI65842
23. Reynolds CJ, Koszewski NJ, Horst RL, et al. Localization of the 1,25-dihydroxyvitamin d-mediated response in the intestines of mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;186:56–60. doi: https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.009
24. Garg M, Royce SG, Tikellis C, et al. The intestinal vitamin D receptor in inflammatory bowel disease: Inverse correlation with inflammation but no relationship with circulating vitamin D status. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284818822566. doi: https://doi.org/10.1177/1756284818822566
25. Qiu W, Wu B, Wang X, et al. PUMA-mediated intestinal epithelial apoptosis contributes to ulcerative colitis in humans and mice. *J Clin Investig.* 2011;121(5):1722–1732. doi: https://doi.org/10.1172/JCI42917
26. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (обзор литературы) // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2022. — Т. 27. — № 3. — С. 117–123. [Makhmutov RF, Likhobabina OA, Nalyotov AV. Modern view on the role of vitamin d in the pathogenesis of diseases in children (literature review). *Medical and Social Problems of Family*. 2022;27(3):117–123. (In Russ).]
27. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151. doi: https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151.
28. Gubatan J, Mehigan GA, Villegas F, et al. Cathelicidin mediates a protective role of vitamin D in ulcerative colitis and human colonic epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):885–897. doi: https://doi.org/10.1093/ibd/izz330
29. Lu R, Zhang YG, Xia Y, et al. Paneth cell alertness to pathogens maintained by vitamin D receptors. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1269–1283. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.015
30. Pols TWH, Puchner T, Korkmaz HI, et al. Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the vitamin D receptor. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176715. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176715
31. Székely JI, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):683–704. doi: https://doi.org/10.1586/ers.12.57
32. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012;188(5):2127–2135. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412
33. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10 (Suppl 2):354–366.
34. Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in invariant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *J Immunol.* 2011;186(3):1384–1390. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002545
35. Zhou Q, Qin S, Zhang J, et al. 1,25(OH)(2)D(3) induces regulatory T-cell differentiation by influencing the VDR/PLC-γ1/TGF-β1/pathway. *Mol Immunol.* 2017;91:156–164. doi: https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.09.006
36. James J, Weaver V, Cantorna MT. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B Cell intrinsic and extrinsic mechanisms. *J Immunol*. 2017;198(3):1164–1171. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601213
37. Wang J, Thingholm LB, Skiecevicie J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in Vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet.* 2016;48(11):1396–1406. doi: https://doi.org/10.1038/ng.3695
38. Cantorna MT, Lin YD, Arora J, et al. Vitamin D regulates the microbiota to control the numbers of RORγt/FoxP3+ regulatory T Cells in the colon. *Front Immunol.* 2019;10:1772. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01772
39. Wu S, Zhang YG, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082–1094. doi: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436
40. Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through Fibroblast growth factor 23. *Front Immunol.* 2018;9:408. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00408
41. Naderpoor N, Mousa A, Fernanda Gomez Arango L, et al. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(12):2888. doi: https://doi.org/10.3390/nu11122888
42. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M. et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1479–1489. doi: https://doi.org/10.1007/s00394-015-0966-2
43. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, et al. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Res.* 2020;40(1):551–556. doi: https://doi.org/10.21873/anticanres.13984
44. Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis*. 2018;19(4):225–234. doi: https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591
45. Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(8):963–972. doi: https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy052
46. Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, et al. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):6024. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-020-62811-4

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740

Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Контактная информация:
Кульбачинская Екатерина Константиновна, врач детский кардиолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, **тел.:** +7 (495) 483-30-65, **e-mail:** katerina.mgmu@mail.ru
Статья поступила: 14.03.2024, **принята к печати:** 16.04.2024

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) является первичным электрическим заболеванием сердца, для которого характерно развитие полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию. Основным клиническим проявлением КПЖТ являются синкопальные состояния, провоцируемые физической или эмоциональной нагрузкой, введением адренергических препаратов. Для заболевания характерна высокая летальность при отсутствии лечения. Основной подход к лечению КПЖТ — медикаментозная терапия с применением бета-адреноблокаторов. Однако в последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о недостаточной их эффективности. Одним из подходов, предшествующих выбору интервенционных методов лечения у ряда больных, является назначение комбинированной терапии с добавлением антиаритмического препарата IC-класса. Интервенционные методы лечения включают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и левостороннюю симпатэктомию. В настоящей работе представлен современный взгляд на эффективность, безопасность и показания к выбору каждого из методов лечения больных с КПЖТ.
Ключевые слова: *катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, атенолол, пропафенон, первичная каналопатия, внезапная сердечная смерть, левосторонняя симпатэктомия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор*

Для цитирования: Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):63–70. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — редкое (распространенность 1 : 10 000) наследственное заболевание из группы каналопатий [1]. Известно, что КПЖТ характеризуется возникновением двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию [1]. Клиническая картина заболевания варьирует от бессимптомного течения до наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие фибрилляции желудочков. Вместе с тем для КПЖТ типичны синкопальные состояния, ассоциированные с физической и/или эмоциональной нагрузкой или с введением адренергических препаратов [1]. Лечение больных с КПЖТ включает коррекцию образа жизни, медикаментозное и интервенционное лечение. Однако выбор оптимальной тактики лечения для предотвращения жизнеугрожающих состояний остается трудной задачей для врачей-педиатров и детских кардиологов. Ниже представлен анализ современных подходов к лечению КПЖТ, освещена доказательная база по вопросам эффективности и безопасности методов лечения, определен ряд вопросов, требующих дальнейших исследований.

КОРРЕКЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Всем больным с КПЖТ рекомендовано избегать соревновательных видов спорта, а также видов деятельности, сопряженных со значительным физическим

Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is a primary electrical heart disease characterized by the development of polymorphic (including bidirectional) ventricular tachycardia in response to adrenergic stimulation. The leading clinical sign of CPVT is syncope provoked by physical or emotional stress, or adrenergic drugs administration. This disease is characterized by high mortality if not treated. The main treatment approach for CPVT is drug therapy with beta-blockers. Recently, however, there are more and more works stating that beta-blockers have lack of efficacy. Combination therapy with the antiarrhythmic drug of the IC class is one of the approaches before implementing the interventional treatment methods in several patients. Interventional methods include cardioverter defibrillator implantation and left side sympathectomy. This paper presents the modern view on the efficacy, safety, and indications for every management method for patients with CPVT.
Keywords: *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, atenolol, propafenone, primary channelopathy, sudden cardiac death, left side sympathectomy, implantable cardioverter defibrillator*

For citation: Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):63–70. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740

или эмоциональным напряжением, стрессовыми ситуациями [2]. И хотя исключение спортивной нагрузки при КПЖТ считается патогенетически оправданным, результаты ряда экспериментальных и ретроспективных наблюдательных исследований поставили под сомнение целесообразность полного запрета на занятия спортом. Так, в 2012 г. E. Kurtzwald-Josefson и соавт. показали на нокаутных мышах, у которых был воспроизведен фенотип КПЖТ, ассоциированной с вариантами в гене *CASQ2*, что физические нагрузки способствовали снижению риска развития аритмогенных событий у мышей [3]. Позднее S.A. Ostby и соавт. (ретроспективное когортное исследование данных 63 больных с КПЖТ, средний возраст постановки диагноза — около 17 лет), изучив исходы у пациентов, продолживших занятия спортом (21 вид, в том числе с высокими динамическими и статическими нагрузками), несмотря на диагноз, и больных, ограничивших физические нагрузки, обнаружили, что количество аритмогенных событий у больных, занимающихся спортом, было выше только до постановки диагноза и назначения лечения [4]. После инициации медикаментозной терапии риски развития аритмогенных событий в сравниваемых группах были одинаковыми. Более того, было отмечено, что с высоким риском развития аритмогенных событий ассоциирована низкая приверженность лечению, а не занятия спортом. Авторами был сделан вывод о ключевой роли в предотвращении развития жизнеугрожающих состояний у больных с КПЖТ медикаментозного и интервенционного лечения, а не коррекции образа жизни [4]. Вместе с тем можно констатировать, что для определения оптимального уровня физической активности у больных, и в том числе детей, с КПЖТ необходимы дальнейшие исследования.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Медикаментозное лечение КПЖТ основано на подавлении адренергической стимуляции и снижении внутриклеточного содержания Ca^{2+} путем применения бета-адреноблокаторов [2, 5]. В нескольких исследованиях было показано, что наибольший терапевтический эффект может быть достигнут при применении надолола или пропранолола, что характерно и для синдрома удлиненного интервала QT [6]. Так, I.S. Leren и соавт. изучали результаты тредмил-теста у 34 больных с КПЖТ (средний возраст — 34 года) до лечения, после назначения метопролола или бисопролола и после замены бета-адреноблокатора на надолол [7]. По результатам работы было показано, что хронотропный эффект надолола в дозах 1,3 ± 0,5 мг/кг/сут после не менее 6 нед терапии превышает таковой при назначении метопролола или бисопролола в дозах 1,4 ± 0,7 мг/кг/сут и 0,14 ± 0,01 мг/кг/сут соответственно. Максимальная частота сердечных сокращений, достигаемая при выполнении тредмил-теста, составила в среднем 122 ± 21 уд./мин при использовании надолола и 139 ± 24 уд./мин при приеме бисопролола или метопролола. Выраженность нарушений сердечного ритма, оцениваемая как наличие желудочковой эктопической активности — желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии, была ниже при приеме надолола [7]. В ретроспективном исследовании P.J. Peltenburg и соавт. изучали наступление таких аритмогенных событий, как ВСС, внезапная остановка кровообращения, мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора и синкопальные состояния, у 329 больных с КПЖТ со средним периодом наблюдения около 7 лет, медиана возраста манифестации заболевания — 12 лет [8]. У больных, принимающих надолол или пропранолол, риск развития указанных состояний оказался ниже, чем у больных, принимающих атенолол, метопролол или бисопролол, что позволило сделать выводы о более высокой эффективности надолола и пропранолола [8]. M. Hayashi и соавт. в ретроспективном когортном исследовании (101 пациент с КПЖТ, в том числе 50 пробандов, средняя продолжительность отслеживания исходов — около 8 лет, средний возраст манифестации заболевания — 12 лет) также показали, что риск наступления аритмогенных событий при приеме надолола ниже в сравнении с другими бета-адреноблокаторами (бисопролол, ацебутолол, пиндолол) [9].

Однако широкое применение надолола и пропранолола у больных с КПЖТ ограничивают ряд факторов. В частности, надолол не разрешен к применению во многих странах [6]. Для пропранолола, являющегося неселективным бета-адреноблокатором, свойственен короткий (3–6 ч) период полувыведения [8]. Этим обстоятельством продиктована необходимость разделения приема суточной дозы препарата (3–4 мг/кг) на 3–4 приема. Такая кратность приема повышает риск аритмогенных событий вследствие возможности пропуска приема препарата [9], так как для больных с КПЖТ известна сильная зависимость от дозы и кратности приема медикаментозной терапии [4]. Кроме того, пропранолол в качестве базовой терапии повышает вероятность развития бронхиальной обструкции и гипогликемии вследствие влияния препарата на бета-1- и бета-2-адренорецепторы в бронхах и поджелудочной железе. Надолол также является неселективным бета-адреноблокатором, однако он хорошо переносится больными в терапевтических дозах не менее 1 мг/кг/сут [7]. Вместе с тем, для оценки эффективности и безопасности надолола у детей с КПЖТ необходимы дальнейшие исследования.

Бета-адреноблокаторы уже давно признаны «золотым стандартом» лечения больных с КПЖТ. Однако в ряде исследований установлена низкая эффективность лечения исключительно бета-адреноблокаторами, независимо от выбранного препарата [10–12]. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании (226 больных с КПЖТ, из которых у 170 диагноз был установлен в детском возрасте) недостаточная эффективность бета-адреноблокаторов для предотвращения аритмогенных событий была установлена в 25% случаев [10]. В другом ретроспективном когортном исследовании (29 больных, средний возраст манифестации заболевания — 10 лет) было показано, что бета-адреноблокаторы контролируют течение заболевания только в 31% случаев [11]. Прием исключительно бета-адреноблокаторов может быть недостаточным также и для предотвращения развития ВСС в долгосрочной перспективе. Так, A. Mazzanti и соавт., изучив результаты лечения 216 больных с КПЖТ, показали, что в течение (в среднем) 9 лет жизнеугрожающие события развились у 13% больных, получающих лечение только бета-адреноблокаторами [14]. В другом исследовании на примере 9 пациентов с КПЖТ со средним периодом наблюдения 8,6 года было установлено, что на фоне базовой терапии бета-адреноблокаторами аритмогенные события возникли у трех пациентов [15]. Недостаточная эффективность бета-адреноблокаторов при КПЖТ отмечена также и в работе S.G Priori и соавт., согласно результатам которой имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) потребовалась 30% таких больных [16]. В исследовании случаев КПЖТ, ассоциированных с патогенными вариантами гена *CASQ2*, показано, что аритмогенные события рецидивировали у 65% больных, и это на фоне максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов [17].

В числе причин недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов у некоторых больных с КПЖТ можно отметить особенности гена *CASQ2* [13], а также низкую приверженность больных к лечению в долгосрочной перспективе в сочетании с высокой зависимостью от дозы и кратности приема [9, 15, 18]. Например, H. Kawata и соавт. показали, что среди семи пациентов с ВСС шесть больных не придерживались рекомендаций по приему препаратов [18]. Необходимость пожизненного приема терапии с соблюдением времени приема при длительном отсутствии или эпизодичности клинических проявлений у лиц молодого возраста является «благоприятной средой» для снижения комплаентности и, соответственно, высокого риска аритмогенных событий. Еще одной значимой причиной низкой эффективности бета-адреноблокаторов является наличие недиагностированных суправентрикулярных нарушений сердечного ритма [12]. Последние могут быть триггерами для желудочковых нарушений ритма и приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [12]. Как и в случае с КПЖТ, эпизодичность возникновения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма определяет трудности диагностики и, соответственно, подбора терапии.

ДРУГАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Для контроля как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий может быть использована комбинированная антиаритмическая терапия, включающая сочетание препаратов, действующих на различные звенья патогенеза аритмии [15]. Среди препаратов, применяемых в дополнение к базовой терапии бета-адреноблокаторами, наиболее часто в литературе упоминается флекаинид — антиаритмический препарат IC класса [5]. Этот препарат купирует не только суправентрикулярные эктопические аритмии, но и желудочковые нарушения ритма [19]. Механизмы подавления флекаинидом триггерной эктопической активности остаются предметом дискуссий [20, 21]. Тем не менее, можно считать доказанным тот факт, что флекаинид подавляет функцию рианодинового рецептора [22].

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, добавление флекаинида к лечению бета-адреноблокаторами у больных с КПЖТ (n = 14) снижает риск возникновения нагрузочных желудочковых аритмий и, таким образом, может снижать риск развития аритмогенных событий. При этом количество жалоб на побочные эффекты терапии в группах флекаинида и плацебо было одинаковым [23]. Более высокая эффективность добавления флекаинида к бета-адреноблокаторам в сравнении с монотерапией последними у больных с патологическими вариантами генов *RYR2* и *CASQ2* показана и в ретроспективных исследованиях [24, 25]. Более того, отмечено, что добавление флекаинида к терапии бета-адреноблокаторами снижает количество мотивированных и немотивированных срабатываний у больных с ИКД [26, 27]. Успешное ведение больных с КПЖТ на фоне терапии исключительно флекаинидом продемонстрировано в серии клинических случаев (8 больных), что свидетельствует об эффективном подавлении желудочковых тахиаритмий [28].

В немногочисленных работах освещаются результаты применения других препаратов в качестве дополнительной терапии к назначению бета-адреноблокаторов. В частности, известно, что препаратом, снижающим возникновение проаритмогенных кальциевых токов в кардиомиоцитах и являющимся потенциально эффективным у больных с КПЖТ, является пропафенон [29, 30]. Так же, как и для флекаинида, известен опыт применения пропафенона в качестве монотерапии. В работе A. Marx и соавт. представлено описание больного с КПЖТ и отягощенным по случаям ВСС семейным анамнезом и с патологическим вариантом гена RYR2 [30]. Больной страдал синкопальными состояниями с возраста 14 лет. Однако после назначения пропафенона обмороки не рецидивировали в течение 35 лет наблюдения, что позволило авторам сделать вывод о потенциально высокой эффективности пропафенона у больных с КПЖТ. Кроме клинических наблюдений, действие пропафенона, наравне с флекаинидом, на подавление кальциевых токов было показано в экспериментальной работе с использованием клеточных технологий и моделированием варианта R1760W гена *RYR2*. Результаты этого исследования свидетельствуют о многостороннем влиянии пропафенона на электрическую активность кардиомиоцитов [31].

Сообщается о единичных случаях эффективного применения ивабрадина у больных с КПЖТ при плохой переносимости флекаинида [32]. По нашему мнению, использование амиодарона в комбинированной терапии больных с КПЖТ является неоправданной терапевтической стратегией по причине высокого риска развития гипертиреоза и, как следствие, высокого риска возникновения аритмогенных событий на фоне фибрилляции желудочков.

Открытыми остаются и другие вопросы контроля сердечного ритма у больных с КПЖТ, для ответа на которые потребуются в том числе долгосрочные исследования. Прежде всего важно отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов перечислены показания для назначения в качестве дополнительного средства к терапии бета-адреноблокаторами только для флекаинида [2]. В их числе наличие эпизода внезапной остановки кровообращения в анамнезе, а также синкопальные состояния или желудочковые нарушения ритма, спровоцированные нагрузочным тестом на фоне приема максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов. Эти показания определены как соответствующие уровням доказательности IC и IIA [2]. Также требуют решения и такие задачи, как определение оптимальных комбинаций антиаритмических препаратов для различных типов нарушений сердечного ритма (наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий) и индивидуальных особенностей пациентов (наличие сопутствующей патологии, тяжесть течения заболевания), длительности и режима применения комбинированной антиаритмической терапии (выбор доз, кратности приема). Кроме того, необходимы дальнейшие исследования клинических и генетических факторов, ассоциированных с ответом на комбинированную терапию, эффективность которой у больных с КПЖТ неоднородна [33, 34].

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА

ИКД является наиболее распространенной тактикой хирургического лечения больных с КПЖТ [2]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022), ИКД с целью предотвращения ВСС показана больным, перенесшим внезапную остановку кровообращения, а также больным с аритмогенными событиями или зарегистрированными залпами нагрузочной полиморфной либо двунаправленной желудочковой тахикардии на фоне приема максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов и флекаинида [2]. Однако данные о последствиях ИКД, в том числе о долгосрочных результатах имплантации и влиянии как на течение забо-

левания, так и на выживаемость больных, неоднозначны и во многом противоречивы.

С одной стороны, в ряде работ показано, что своевременная ИКД больным с КПЖТ ассоциирована со снижением риска смерти [8, 14, 35]. Например, в проспективном когортном исследовании A. Mazzanti и соавт. кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован у 79 (37%) из 216 больных с КПЖТ, ассоциированной с патологическим вариантом гена RYR2. При этом средний период наблюдения за больными с ИКД составил 8,6 года. Выживаемость в группе больных с ИКД (n = 18) составила 100% по сравнению с 60% в группе больных без ИКД (n = 10), что свидетельствует об ИКД как о жизнесберегающей технологии [14]. Срабатывания кардиовертера-дефибриллятора были эффективны для купирования жизнеугрожающих аритмий в 86% случаев, за исключением нескольких эпизодов гемодинамически нестабильной полиморфной желудочковой тахикардии [14]. В многоцентровом ретроспективном исследовании проводилась оценка последствий ИКД у 24 пациентов [35]. Всем пациентам кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован в возрасте (медиана) 13,7 года. За период наблюдения (в среднем 3,3 года) у 14 пациентов зарегистрировано суммарно 140 срабатываний кардиовертера-дефибриллятора, из них у 42% на желудочковые нарушения ритма. Из всех срабатываний на желудочковые нарушения сердечного ритма 57% были на фибрилляцию желудочков, с успешным купированием. В исследовании I. Marai и соавт. были включены пациенты с КПЖТ (n = 27), ассоциированной с вариантом в гомозиготном состоянии в гене *CASQ2* [17]. Все больные получали лечение бета-адреноблокаторами в максимально переносимых дозах. На этом фоне аритмогенные события сохранялись у 65%, в связи с чем была рекомендована ИКД. 8 из 13 пациентов отказались от имплантации, 6 из них погибли вследствие фибрилляции желудочков. В группе с ИКД не было отмечено ни одного случая ВСС, средний период наблюдения составил 9 лет [17].

С другой стороны, известно, что с ИКД связан ряд осложнений, таких как немотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, перфорация или дислокация электрода, тромбоэмболия, эндокардит, инфицирование ложа кардиовертера-дефибриллятора [36]. Наиболее грозным из осложнений является развитие так называемого электрического шторма с множественными неэффективными срабатываниями кардиовертера-дефибриллятора на фибрилляцию желудочков, что может стать причиной развития ВСС [37, 38]. Кроме того, ИКД имеет негативные последствия в отношении влияния на психоэмоциональное состояние пациентов, особенно у людей младше 40 лет [39]. В частности, среди лиц молодого возраста, перенесших имплантацию, распространены такие расстройства, как повышенная тревожность, депрессивное и посттравматическое стрессовое расстройство, что отрицательно влияет на качество жизни больных и требует обеспечения психологической поддержки [39].

Для устранения ИКД-ассоциированных осложнений, связанных с трансвенозным размещением электродов (тромбоэмболии, эндокардит, перфорация или дислокация электрода), может применяться подкожная ИКД [36]. Но и при таком способе контроля сердечного ритма сохраняется риск немотивированных срабатываний [36]. По разным данным, такие события отмечены у 22–46% больных с КПЖТ [10, 35, 40]. Немотивированные срабатывания болезненны для пациентов и, очевидно, не имеют терапевтического смысла. Считается, что они происходят в ответ на залпы полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии [12], а также на залпы суправентрикулярной тахикардии (предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая тахикардия по типу ри-энтри (re-entry), фибрилляция и трепетание предсердий) [12]. При этом, если приступ не купируется самостоятельно, разряд кардиовертера-дефибриллятора не способствует восстановлению синусового ритма, что провоцирует нанесение следующего разряда, создавая таким образом условия для развития электрического шторма.

В связи с высокой частотой немотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора у больных с КПЖТ не вызывает сомнений, что им не подходят стандартные настройки устройства [34, 40, 41]. Такие функции, как антитахикардитическая стимуляция, также могут быть неэффективны у больных с КПЖТ [35]. В этой связи необходимы дополнительные усилия по разработке оптимальных параметров ИКД для пациентов с КПЖТ с целью обеспечения безопасного функционирования этих устройств.

Помимо наблюдений об ИКД-ассоциированных осложнениях, в ряде работ отмечено сохранение высокого риска смерти больных с КПЖТ даже после ИКД [42–44]. Так, в ретроспективном когортном исследовании C. Van Der Werf и соавт. (2019) было показано, что при ведении больных с КПЖТ и внезапной остановкой кровообращения в анамнезе (n = 136) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями в течение в среднем 4,8 года ВСС развилась у 3,8% больных с ИКД и ни у одного больного без ИКД. Кроме того, у 24% больных с ИКД наблюдались немотивированные срабатывания, у 28% — другие ИКД-ассоциированные осложнения [42]. В ретроспективном когортном исследовании R.W. Sy и соавт. изучили результаты лечения 27 пациентов с КПЖТ в течение в среднем 6,2 года [44]. ИКД была выполнена 15 больным, из них у 9 — в связи с внезапной остановкой кровообращения в анамнезе, у 4 — в связи с наличием аритмогенных событий и/или залпов полиморфной нагрузочной желудочковой тахикардии, несмотря на прием бета-адреноблокаторов, и 2 — в связи с отягощенным семейным анамнезом (по какому заболеванию — в работе не уточняется). Из 15 пациентов ВСС наступила у 2 человек (13%) [44]. Упоминания о наступлении ВСС у больных с ИКД присутствуют и в других исследованиях, посвященных оценке отдаленных результатов лечения больных с КПЖТ [10, 45].

Таким образом, ИКД является жизненно важной операцией для больных с КПЖТ, однако в ряде случаев наличие ИКД-ассоциированных осложнений, в том числе риска развития электрического шторма, требует определения более точных показаний для ИКД, а также разработки оптимальных параметров программирования устройства с целью устранения немотивированных срабатываний.

СЕЛЕКТИВНАЯ ЛЕВОСТОРОННЯЯ СИМПАТЭКТОМИЯ

Другим хирургическим подходом к лечению больных с КПЖТ является левосторонняя симпатэктомия (ЛСЭ), в ходе которой резецируются нижняя треть звездчатого ганглия, представляющего собой слияние последнего шейного (C8) и первого грудного (Th I) ганглиев, и верхние грудные (Th II, Th III, Th IV) ганглии, являющиеся частью автономной симпатической нервной системы человека. Результативность ЛСЭ у больных с КПЖТ обусловлена увеличением эффективного рефрактерного перио-

да желудочков и антифибрилляторным действием, что было продемонстрировано в исследовании на животных моделях [46]. Также важным является снижение высвобождения норадреналина, который повышает триггерную активность желудочков вследствие как ранних, так и поздних постдеполяризаций [47].

История развития ЛСЭ связана с исследованиями и открытиями в области хирургии и нейрофизиологии в XIX–XX вв. Впервые в клинической практике этот метод был предложен и успешно применен T. Jonnesco в 1916 г. для лечения больного, страдавшего приступами стенокардии [48]. Антиангинальный эффект ЛСЭ был подтвержден в последующем, однако в связи с внедрением в 60-х гг. XX в. новых, более эффективных методов лечения стенокардии, таких как аортокоронарное шунтирование и применение бета-адреноблокаторов, интерес к выполнению ЛСЭ у больных со стенокардией стал постепенно снижаться. Антиаритмический эффект ЛСЭ оставался неизвестным вплоть до 70-х гг. XX в., когда A.J. Moss и J. McDonald впервые опубликовали клинический случай 34-летней больной с синдромом удлиненного интервала QT, страдающей рецидивирующими синкопальными состояниями [49]. После выполнения ЛСЭ отмечалось не только прекращение последних, но и сокращение интервала QT с 640 до 440 мс, что позволило авторам сделать вывод об антиаритмическом действии ЛСЭ. По мере накопления опыта применения ЛСЭ у больных с синдромом удлиненного интервала QT все больше исследований подтверждали антифибрилляторный эффект ЛСЭ [50, 51].

Первые исследования эффективности ЛСЭ у больных с КПЖТ были опубликованы в 2008 г., в результате которых на небольшом количестве пациентов было показано снижение числа аритмогенных событий в результате оперативного вмешательства [52, 53]. В последующем G.M. De Ferrari и соавт. провели ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности ЛСЭ у 63 больных с КПЖТ [45]. На фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение в среднем 37 мес ЛСЭ позволила добиться снижения количества больных с аритмогенными событиями на 68% (эффект ниже у больных с неполной ЛСЭ, т.е. с частичным иссечением звездчатого ганглия), количества срабатываний кардиовертера-дефибриллятора — на 93%, количества срабатываний на человека в год — с 3,6 до 0,6. Кроме того, отмечено, что ЛСЭ не только снижает риск развития жизнеугрожающих событий, но и повышает качество жизни больных с КПЖТ [45, 54].

Техника проведения ЛСЭ претерпела значительные изменения с момента выполнения первых операций до настоящего времени [55]. В ранних работах упоминается проведение левосторонней стеллэктомии — удаления исключительно левого звездчатого ганглия, что неминуемо вело к развитию синдрома Горнера [55]. В последующем была применена левая шейно-грудная симпатэктомия, в ходе которой удаляются весь левый звездчатый ганглий, а также первые четыре-пять левых грудных ганглиев [55]. Хотя эта методика также приводила к развитию синдрома Горнера у некоторых больных [55], с ее применением удалось достичь лучшего антиаритмического эффекта [55]. В настоящее же время широко распространена методика с удалением только нижней части звездчатого ганглия и II–IV грудных ганглиев. Было показано, что резекция именно нижней половины или трети звездчатого ганглия обеспечивает наибольший антифибрилляторный эффект, снижая риски появления синдрома Горнера до минимума [55]. Такой результат обусловлен тем, что орган зрения получает симпатическую иннервацию в основном из верхней половины звездчатого ганглия [55].

Первые операции по симпатической денервации сердца проводили путем открытого хирургического доступа, чаще всего это был левый надключичный доступ [56]. Для обеспечения доступа к симпатическому стволу выполнялся небольшой разрез, после чего отодвигались передняя лестничная мышца и диафрагмальный нерв. В дальнейшем, с развитием малоинвазивных технологий, широкое распространение получила видеоассистированная торакоскопическая симпатэктомия. С начала применения в клинической практике с 1990-х гг. методика прошла ряд усовершенствований и впервые была использована у больных с первичным электрическим заболеванием сердца (синдромом удлиненного интервала QT) в 2003 г. [57]. Операция выполняется с применением общей анестезии, положение пациента в три четверти на правом боку. В левой половине грудной клетки по средней аксиллярной линии выполняются два или три небольших разреза для размещения торакопортов для камеры и инструментов. Нижняя часть звездчатого ганглия и верхние грудные ганглии визуализируются и удаляются, после чего проводится ушивание ран [57].

Благодаря эволюции хирургических подходов в настоящее время ЛСЭ считается безопасным вмешательством, риски развития серьезных осложнений которого сведены к минимуму [45, 54]. Следует заметить, что в связи с изменением симпатической иннервации после ЛСЭ у больных отмечается ряд нарушений. Наиболее часто в литературе упоминаются изменения гидратации и температуры тела с одной стороны. Так, по данным K.E. Waddell-Smith и соавт., из 44 пациентов, перенесших ЛСЭ, у 66% отмечалась сухость левой стороны тела, у 59% — односторонняя гиперемия лица, у 55% — контралатеральный гипергидроз, у 39% — разница температуры между руками, у 11% — постоянный и у 9% — преходящий птоз, у 11% — изменение терморегуляции, у 9% — парестезия левой руки, у 7% — снижение симпатической реакции на фоне эмоциональной нагрузки [58]. Одним из тревожных последствий ЛСЭ является нейропатическая боль, возникающая у почти 30% больных [54], причем этот побочный эффект не описан при использовании ретроплеврального доступа. По нашему мнению, это связано с тем, что при торакоскопической операции хирург более активно воздействует на симпатическую цепь перед ее разрезанием. Тем не менее, по данным P.J. Schwartz и M.J. Ackerman, нейропатическая боль у 30% больных редуцировалась в первые несколько месяцев после операции [54]. Для снижения риска развития этого побочного эффекта авторы рекомендуют использовать низкие дозы габапентина за 24 ч до операции, особенно у пациентов с низким болевым порогом [54]. Синдром Горнера, который, как было сказано ранее, нередко наблюдался при описании первых случаев проведения ЛСЭ и даже считался критерием эффективности вмешательства, в настоящее время практически не встречается в связи с усовершенствованием техники операции, хотя преходящие признаки синдрома Горнера все же могут развиться в результате сдавления и отека верхней половины звездчатого ганглия менее чем в 2% случаев [59].

Определение показаний и оптимальных сроков проведения ЛСЭ у больных с КПЖТ остается сложной задачей. Согласно международным клиническим рекомендациям, ЛСЭ может быть рассмотрена у больных с низким ответом на терапию бета-адреноблокаторами и флекаинидом или при невозможности достижения оптимальных

доз медикаментозной терапии [2]. Под вопросом остается обоснованность проведения ЛСЭ у больных с КПЖТ до ИКД в качестве меры, позволяющей или отсрочить, или отменить ИКД [41]. По нашему мнению, внедрение этого подхода может способствовать повышению качества жизни больных с КПЖТ в случае сохранения антифибрилляторного эффекта ЛСЭ на протяжении длительного времени. Несмотря на многообещающие результаты исследований эффективности и безопасности ЛСЭ, необходимо дальнейшее изучение роли ЛСЭ в стратегии лечения больных с КПЖТ.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сохранение высокого остаточного риска развития жизнеугрожающих состояний на фоне рекомендованного лечения больных с КПЖТ привело к разработке и тестированию средств генной терапии. Различные подходы к генной терапии КПЖТ можно разделить на четыре основных класса [60]:

1) замена пораженного гена для восстановления уровня функционального белка;
2) подавление доминантного патологического аллеля;
3) редактирование гена с помощью CRISPR/Cas9 для изменения последовательности ДНК и предотвращения образования дисфункционального белка;
4) подавление молекул-мишеней в связанных биологических путях.

В настоящее время эффективность и безопасность перечисленных подходов является объектом изучения исключительно на примере клеточных или животных экспериментальных моделей [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бета-адреноблокаторами является основным в терапии пациентов с КПЖТ, однако у более чем одной трети пациентов в долгосрочной перспективе отмечается недостаточная эффективность препаратов этой группы. В таких случаях перспективной считается комбинированная терапия КПЖТ с применением флекаинида, тогда как эффективность пропафенона окончательно не определена. Данные об эффективности ИКД у пациентов с КПЖТ противоречивы. Некоторые исследования показывают высокую эффективность метода, в то время как другие указывают на высокий риск осложнений, таких как развитие электрического шторма. Снижение этого риска может быть достигнуто путем назначения оптимальной медикаментозной терапии, высокой приверженности лечению и устранения немотивированных срабатываний ИКД. Кроме того, дополнительного снижения риска возникновения аритмогенных событий у пациентов с КПЖТ можно добиться путем ЛСЭ. Однако одним из нежелательных последствий ЛСЭ является нейропатическая боль, предотвращение которой представляет собой в полной мере не решенную терапевтическую задачу. В целом можно констатировать сохраняющуюся потребность в проведении дальнейших исследований методов лечения КПЖТ, в том числе и у детей, необходимых не только для снижения риска жизнеугрожающих осложнений болезни, но и повышения качества жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.В. Березницкая — критический пересмотр текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina K. Kulbachinskaya — literature search and analysis, manuscript writing.

Vera V. Bereznitskaya — critical review of the manuscript.

ORCID

Е.К. Кульбачинская
https://doi.org/0000-0003-4214-6078
В.В. Березницкая
https://doi.org/0000-0002-2119-169X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pflaumer A, Davis AM. An Update on the Diagnosis and Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ*. 2019;28(3):366–369. doi: https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.10.016
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
3. Kurtzwald-Josefson E, Hochhauser E, Katz G, et al. Exercise training improves cardiac function and attenuates arrhythmia in CPVT mice. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;113(11):1677–1683. doi: https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00818.2012
4. Ostby SA, Bos JM, Owen HJ, et al. Competitive Sports Participation in Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Single Center's Early Experience. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):253–262. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.020
5. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867I. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316
6. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e41–e44. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.012
7. Leren IS, Saberniak J, Majid E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β1-selective β-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):432–440. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.029

8. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, et al. An International Multicenter Cohort Study on β-Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2022;145(5):333–344. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064786
9. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426–2434. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267
10. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(3):633–642. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002217
11. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003;89(1):66–70. doi: https://doi.org 10.1136/heart.89.1.66
12. Березницкая В.В., Кульбачинская Е.К., Школьникова М.А. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией // *Вестник аритмологии*. — 2021. — Т. 28. — № 4. — С. 62–69. — doi: https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-62-69 [Bereznitskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4):62–69. (In Russ). doi: https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-62-69]
13. Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях // *Альманах клинической медицины*. — 2023. — Т. 51. — № 3. — С. 192–199. — doi: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022 [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. CASQ2: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(3):192–199. (In Russ). doi: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022]
14. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, et al. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With β-Blockers. *JAMA Cardiol*. 2022;7(5):504–512. doi: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0219
15. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med*. 2020;9(4):903. doi: https://doi.org/10.3390/jcm9040903
16. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69–74. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8
17. Marai I, Khoury A, Suleiman M, et al. Importance of ventricular tachycardia storms not terminated by implantable cardioverter defibrillators shocks in patients with CASQ2 associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):72–76. doi: https://doi.org/110.1016/j.amjcard.2012.02.049
18. Kawata H, Ohno S, Aiba T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with ryanodine receptor (RyR2) gene mutations: Long-term prognosis after initiation of medical treatment. *Circ J.* 2016;80(9):1907–1915. doi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0250
19. Li Y, Peng X, Lin R, et al. The Antiarrhythmic Mechanisms of Flecainide in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Front Physiol.* 2022;13:850117. doi: https://doi.org/10.3389/fphys.2022.850117
20. Salvage SC, Huang CL, Fraser JA, Dulhunty AF. How does flecainide impact RyR2 channel function? *J Gen Physiol.* 2022;154(9):e202213089. doi: https://doi.org/10.1085/jgp.202213089
21. Bannister ML, MacLeod KT, George CH. Moving in the right direction: elucidating the mechanisms of interaction between flecainide and the cardiac ryanodine receptor. *Br J Pharmacol.* 2022;179(11):2558–2563. doi: https://doi.org/10.1111/bph.15718
22. Kryshtal DO, Blackwell DJ, Egly CL, et al. RYR2 Channel Inhibition Is the Principal Mechanism of Flecainide Action in CPVT. *Circ Res*. 2021;128(3):321–331. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316819
23. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(7):759–766. doi: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1320
24. Khoury A, Marai I, Suleiman M, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1671–1675. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.011
25. Watanabe H, Van Der Werf C, Roses-Noguer F, et al. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):542–547. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.12.035
26. Jacquemart C, Ould Abderrahmane F, Massin MM. Effects of flecainide therapy on inappropriate shocks and arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 2012;45(6):736–738. doi: https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.05.002
27. Pott C, Dechering DG, Reinke F, et al. Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: A case report and review of the current literature. *Europace*. 2011;13(6):897–901. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euq517
28. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of beta-blockade. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):609–613. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.027
29. Savio-Galimberti E, Knollmann BC. Channel activity of cardiac ryanodine receptors (RyR2) determines potency and efficacy of flecainide and R-propafenone against arrhythmogenic calcium waves in ventricular cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131179. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131179
30. Marx A, Lange B, Nalenz C, et al.. A 35-year effective treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with propafenone. *HeartRhythm Case Reports*. 2019;5(2):74–77. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2018.04.003
31. Li S, Lv T, Yang J, et al. A gain of function ryanodine receptor 2 mutation (R1760W-RyR2) in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(1):39–49. doi: https://doi.org/10.1111/1440-1681.13722
32. Vaksmann G, Klug D. Efficacy of ivabradine to control ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(10):1378–1380. doi: https://doi.org/10.1111/pace.13446
33. Kohli U, Aziz Z, Beaser AD, Nayak HM. A large deletion in RYR2 exon 3 is associated with nadolol and flecainide refractory catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(8):1146–1154. doi: https://doi.org/10.1111/pace.13668
34. Roston TM, Hart A, Krahn AD, Sanatani S. The challenge of implantable cardioverter-defibrillator programming and shock interpretation in treatment-refractory catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(8):569–571. doi: https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000814
35. Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):579–587. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000170
36. Eckert H, El-Battrawy I, Veith M, et al. Pooled Analysis of Complications with Transvenous ICD Compared to Subcutaneous ICD in Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Pers Med*. 2022;12(4):536. doi: https://doi.org/10.3390/jpm12040536.
37. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(12):1319–1321. doi: https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01211.x

38. Itoh H, Murayama T, Kurebayashi N, et al. Sudden death after inappropriate shocks of implantable cardioverter defibrillator in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia case with a novel RyR2 mutation. *J Electrocardiol*. 2021;69:111–118. doi: https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.09.015
39. Richardson E, Spinks C, Davis A, et al. Psychosocial Implications of Living with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Adulthood. *J Genet Couns.* 2018;27(3):549–557. doi: https://doi.org/10.1007/s10897-017-0152-1
40. Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):58–66. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.027
41. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1791–1799. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.046
42. Van Der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J.* 2019;40(35):2953–2961. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz309
43. Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1486–1489.
44. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011;8(6):864–871. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.01.048
45. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation*. 2015;131(25):2185–2193. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731
46. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol.* 1976;37(7):1034–1040. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90420-3
47. Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, et al. Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):174–185. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002195
48. Jonesco T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection dusympathique cervico-thoracique. *Presse Méd*. 1921;20:30.
49. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med*. 1971;285(16):903–904. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM197110142851607
50. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89(3):378–390. doi: https://doi.org/10.1016/0002-8703(75)90089-7
51. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975;89(1):45–50. doi: https://doi.org/10.1016/0002-8703(75)90008-3
52. Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2024–2029. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708006
53. Atallah J, Fynn-Thompson F, Cecchin F, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Cardiac Denervation: A Potential Novel Therapeutic Option for Children With Intractable Ventricular Arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(5):1620–1625. doi: https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.006
54. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2022;43(22):2096–2102. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac134
55. Cho Y. Left cardiac sympathetic denervation: An important treatment option for patients with hereditary ventricular arrhythmias. *J Arrhythm*. 2016;32(5):340–343. doi: https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.08.002
56. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation*. 1991;84(2):503–511. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.503
57. Li C, Hu D, Shang L, et al. Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. *Heart Vessels.* 2005;20(4):137–141. doi: https://doi.org/10.1007/s00380-005-0820-1
58. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1151–1158. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003159
59. Dusi V, De Ferrari GM, Pugliese L, Schwartz PJ. Cardiac Sympathetic Denervation in Channelopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:27. doi: https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00027
60. Pérez PR, Hylind RJ, Roston TM, et al. Gene Therapy for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ*. 2023;32(7):790–797. doi: https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.01.018

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2741

Д.О. Иванов[1], К.Е. Моисеева[1], К.С. Межидов[1, 2], В.К. Юрьев[1], К.Г. Шевцова[1], А.В. Алексеева[1], В.М. Болотских[3]

[1] СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] НМИЦ терапии и профилактической медицины, Москва, Российская Федерация
[3] Родильный дом № 9, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Младенческая смертность в Чеченской Республике: сравнительный анализ и основные тенденции

Контактная информация:
Моисеева Карина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-17-42, **e-mail:** karina-moiseeva@yandex.ru
Статья поступила: 27.10.2023, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *Несмотря на отчетливую тенденцию к снижению младенческой смертности в целом по стране, отмечаются существенные различия значений показателей по отдельным федеральным округам и субъектам Российской Федерации. Поэтому важным направлением научного анализа является оценка показателей младенческой смертности и показателей здоровья детей первого года жизни.* ***Цель исследования*** *— изучить отдельные показатели здоровья детей и показатели младенческой смертности в Чеченской Республике.* ***Методы.*** *На основании данных официальной статистики и выкопировки сведений из форм статистической отчетности № 12 и № 32 проведено ретроспективное одномоментное исследование показателей младенческой смертности, частоты недоношенности, заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни, а также летальности детей, родившихся больными и заболевших.* ***Результаты.*** *Чеченская Республика относится к регионам с высоким уровнем младенческой смертности, который в 2018–2022 гг. снизился на 11,6% — с 6,9 до 6,1‰. В регионе, как и в целом по России, основными заболеваниями, послужившими причинами смерти детей на первом году жизни, являлись отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные пороки развития (ВПР). В то же время смертность от болезней органов дыхания и некоторых инфекционных и паразитарных болезней превышала средние показатели по стране. В республике частота недоношенности была ниже среднероссийских значений в 1,5 раза, заболеваемость новорожденных — в 1,7 раза, заболеваемость детей первого года жизни — в 4,0 раза. Анализ динамики показателей выявил, что частота недоношенности и заболеваемость новорожденных за 5 лет изменились незначительно (+2,2% и –1,0%), а заболеваемость детей первого года жизни имела устойчивый тренд к снижению (–40,2%). Все показатели заболеваемости детей, умерших до года, по классам заболеваний, являющихся наиболее распространенными причинами младенческой смертности, были значительно ниже средних по стране значений. Показатели летальности детей, родившихся больными и заболевших, в среднем в 5,4 раза превышали аналогичные показатели в России. Наиболее высокий уровень летальности наблюдался среди детей, умерших от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, ВПР, внешних причин и некоторых инфекционных и паразитарных болезней. Значение показателя эффективности службы охраны материнства и детства в среднем за 5-летний временной интервал составило 0,44, что соответствует среднему уровню эффективности.* ***Заключение.*** *Проведенное исследование позволило установить, что в Чеченской Республике имеется необходимость улучшения организации медицинской помощи детям первого года жизни.*

Ключевые слова: *младенческая смертность, Чеченская Республика, частота недоношенности, заболеваемость детей первого года жизни, летальность, эффективность службы охраны материнства и детства*

Для цитирования: Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Межидов К.С., Юрьев В.К., Шевцова К.Г., Алексеева А.В., Болотских В.М. Младенческая смертность в Чеченской Республике: сравнительный анализ и основные тенденции. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):71–83. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2741

ОБОСНОВАНИЕ

Уровень младенческой смертности необходимо рассматривать как один из важнейших критериев демографического благополучия государства. Паспорт национального проекта «Здравоохранение», утвержденный Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», установил его целевым индикатором качества медицинской помощи в сфере охраны материнства и детства [1, 2]. Согласно данным нормативно-правовым актам, показатель младенческой смертности в нашей стране должен быть не более 4,5 случаев на 1000 родившихся живыми детей, то есть 4,5‰. За последние 5 лет данный показатель в России снизился с 5,1‰ в 2018 г. до 4,4‰ в 2022 г., что в целом составило 13,7%, или 2368 спасенных жизней [3].

Несмотря на отчетливую тенденцию к снижению младенческой смертности в целом по стране, отмечаются существенные различия значений показателей по отдельным федеральным округам и субъектам Российской Федерации [4]. Некоторые регионы име-

ют показатели на уровне благополучных европейских стран. В то же время в отдельных регионах наблюдаются довольно высокие показатели смертности детей данной возрастной группы [5–7]. Все вышеизложенное формирует необходимость анализировать конкретные показатели младенческой смертности, особенно в регионах с ее высоким уровнем.

В Северо-Кавказском федеральном округе уровень младенческой смертности на протяжении последних лет остается стабильно высоким, что во многом обусловлено высоким уровнем младенческой смертности в Республике Дагестан и Чеченской Республике. Вместе с тем дегрессия показателя в федеральном округе в период 2013–2022 гг. составила 53,7% (с 12,3 до 5,7‰), что в большей степени связано с очень высоким темпом снижения младенческой смертности в Чеченской Республике (–65,9% к уровню 2013 г. (17,3‰)) [8].

Соответственно для понимания причин различий в уровне потерь жизнеспособных детей в России и ее регионах, особенно в регионах с высоким уровнем младенческой смертности, необходимо обладать информацией о факторах, отрицательно влияющих на среднероссийский показатель. Поэтому важным направлением научного анализа является изучение показателей младенческой смертности и показателей здоровья детей первого года жизни, что и обусловливает актуальность данного исследования.

Цель исследования

Цель исследования — изучить отдельные показатели здоровья детей и показатели младенческой смертности в Чеченской Республике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование.

Источники информации

Данные официальной статистики [9–14].

Годовые формы медицинской отчетности за 2018–2022 гг.

Критерии включения

Были запрошены следующие формы медицинской отчетности за 2018–2022 гг.:

- форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (годовая, код формы по ОКУД 0609364) по Чеченской Республике;
- форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (годовая, код формы по ОКУД 0609364) по Российской Федерации;
- форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (годовая, код формы по ОКУД 0609346) по Чеченской Республике;
- форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (годовая, код формы по ОКУД 0609346) по Российской Федерации.

Критерии невключения

Не запланированы.

Dmitry O. Ivanov[1], Karina E. Moiseeva[1], Kazbek S. Mezhidov[1, 2], Vadim K. Yuriev[1], Kseniya G. Shevtsova[1], Anna V. Alekseeva[1], Vyacheslav M. Bolotskikh[3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation
[3] Maternity hospital No. 9, Saint Petersburg, Russian Federation

Infant Mortality in the Chechen Republic: Comparative Analysis and Major Trends

Background. *Despite the clear trend towards infant mortality decrease in our country, there are significant differences in values in some federal districts and regions of Russian Federation. Thus, the assessment of infant mortality rates and health indicators is crucial topic of scientific analysis.* ***Objective. The aim of the study is to*** *investigate selected child health indicators and infant mortality rates in the Chechen Republic.* ***Methods.*** *We have conducted the retrospective cross-sectional study of infant mortality rates, prematurity incidence, infant and newborn morbidity, and mortality of children born sick or got sick. The study was based on the data from official statistics and from the extraction of statistical reporting forms No. 12 and No. 32.* ***Results.*** *The Chechen Republic belongs to the regions with high infant mortality rate, however, it has decreased by 11.6% from 6.9 to 6.1‰ in 2018–2022. The major diseases causing lethal outcomes in infants in this region, and in Russia as a whole, were certain conditions that occur in the perinatal period, and congenital disorders. Meanwhile, mortality from respiratory diseases and some infectious and parasitic diseases exceeded the national average. Prematurity incidence in the republic was 1.5 times lower than the national average, newborns morbidity was 1.7 times lower, infants morbidity was 4.0 times lower. Trend analysis has revealed that prematurity incidence and newborns morbidity have slightly changed over 5 years (+2.2% and –1.0%), while infants morbidity had significant trend (–40.2%). All morbidity rates of children who died at the age under 1 year were significantly lower than the national average for all classes of diseases that are the most common for infants mortality. The mortality rates among children born sick or got sick were on average 5.4 times higher than similar indicators in Russia. The highest mortality rate was observed among children who died from perinatal conditions, congenital disorders, external causes, and some infectious and parasitic diseases. The level of the maternal and child health service performance was 0.44 on average over the 5-year interval, that corresponds to the average level of efficacy.* ***Conclusion.*** *This study has allowed to reveal that there is an urge to improve the organization of medical care for infants in the Chechen Republic.*

Keywords: *infant mortality, the Chechen Republic, prematurity incidence, infant morbidity, mortality, maternity and child welfare services efficacy*

For citation: Ivanov Dmitry O., Moiseeva Karina E., Mezhidov Kazbek S., Yuriev Vadim K., Shevtsova Kseniya G., Alekseeva Anna V., Bolotskikh Vyacheslav M. Infant Mortality in the Chechen Republic: Comparative Analysis and Major Trends. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):71–83. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2741

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)
Дети первого года жизни.

Подбор участников в группы
Не запланировано.

Целевые показатели исследования
Основные показатели исследования
Показатель младенческой смертности.

Дополнительные показатели исследования:
- показатели младенческой смертности от отдельных причин;
- показатель частоты недоношенности;
- показатель заболеваемости новорожденных;
- показатель заболеваемости детей первого года жизни;
- показатели заболеваемости детей первого года жизни от отдельных причин;
- показатель летальности детей, родившихся больными и заболевших, на первом году жизни;
- показатели летальности детей по конкретному заболеванию.

Провели расчет интегрального коэффициента Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — коэффициента соотношения поздней и ранней смертности жизнеспособных детей — в качестве современного метода оценки эффективности деятельности службы охраны материнства и детства в Чеченской Республике и Российской Федерации.

Методы измерения целевых показателей
Показатель младенческой смертности и показатели младенческой смертности от отдельных причин рассчитывали на 1000 детей, родившихся живыми.

Показатель частоты недоношенности — на 1000 детей, родившихся живыми.

Показатель заболеваемости новорожденных — на 1000 детей, родившихся живыми.

Показатель заболеваемости детей первого года жизни и показатели заболеваемости детей первого года жизни отдельными заболеваниями — на 1000 детей первого года жизни.

Показатель летальности детей и показатели летальности детей по конкретному заболеванию — на 100 детей, родившихся больными и заболевших данным конкретным заболеванием.

Статистические процедуры
Принцип расчета размера выборки
Применялся сплошной метод исследования, при котором изучались все единицы наблюдения.

Статистический анализ данных
Создание базы данных проводилось с использованием программы Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка результатов и анализ данных проведены с использованием Statistica 10.0, фирма-производитель StatSoft Inc., USA, а также в программе Microsoft Office Excel 2016. Уровень значимости был установлен как $p < 0,05$.

Применялся одновыборочный *t*-критерий Стьюдента с общеизвестными средними. Использовали среднее значение по Чеченской Республике и общее значение по России. Оценка связи между показателями проводилась с использованием непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Вычислялся коэффициент детерминации (R^2). Коэффициент детерминации (R^2) для линии тренда рассчитывался непосредственно в графике, построенном на листе Excel.

Коэффициент эффективности деятельности службы охраны материнства и детства рассчитывался по формуле:

$$К = П/Р,$$

где: П — смертность детей в возрасте от 28-го дня жизни до 1 года жизни; Р — мертворождаемость и смертность детей в возрасте 0–27 дней жизни.

Медико-социальную эффективность деятельности службы охраны материнства и детства оценивали согласно шкале оценки по ВОЗ: 1,0 и более — очень низкая; 0,5–1,0 — низкая; 0,4–0,5 — средняя; 0,3–0,4 — высокая и менее 0,3 — очень высокая [8].

Этическая экспертиза
Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол №22/01 от 10.01.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования
Формирование выборки не осуществлялось в связи с применением сплошного метода исследования.

Характеристики выборки (групп) исследования
Выборка не формировалась в связи с применением сплошного метода исследования.

Основные результаты исследования
Сравнительная оценка младенческой смертности в Чеченской Республике со среднероссийскими показателями выявила (рис. 1), что в течение всего периода наблюдения показатели достоверно превышали среднероссийские значения ($p < 0,001$). В доковидном 2019 г. наблюдалось наименьшее значение показателя младенческой смертности (до 1 года), когда впервые ее значение в республике снизилось до уровня 5,6 на 1000 детей, родившихся живыми. Однако, начиная с 2020 г., прослеживался рост показателей до 6,7‰ в 2021 г. с последующим снижением в постковидном 2022 г. до уровня 6,1‰. Оценивая десятилетний тренд изменения показателей младенческой смертности установлено, что как в целом по стране, так и в Чечне прослеживается устойчивое снижение показателей, что подтверждается высокими значениями коэффициентов детерминации (R^2 = 0,99 и R^2 = 0,97 соответственно).

Анализ 5-летнего тренда позволил установить (рис. 2), что в Российской Федерации полностью сохраняется выявленная тенденция уменьшения показателей (R^2 = 0,90), в то время как в Чеченской Республике данная тенденция уже не прослеживается (R^2 = 0,17) и наблюдаются два пиковых периода. В связи с этим в контексте влияния на младенческую смертность были изучены отдельные показатели здоровья детей за последние 5 лет.

Оценка показателей младенческой смертности от отдельных причин выявила (табл. 1), что в Чеченской Республике в изучаемый период смертность от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде (ПП), некоторых инфекционных и паразитарных болезней, болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения, а также от COVID-19 существенно превышала средние по России значения. Только смертность от

Рис. 1. Динамика младенческой смертности в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2013–2022 гг. (на 1000 детей, родившихся живыми)
Fig. 1. Dynamics of infant mortality in Russian Federation and the Chechen Republic in 2013–2022 (per 1000 live births)

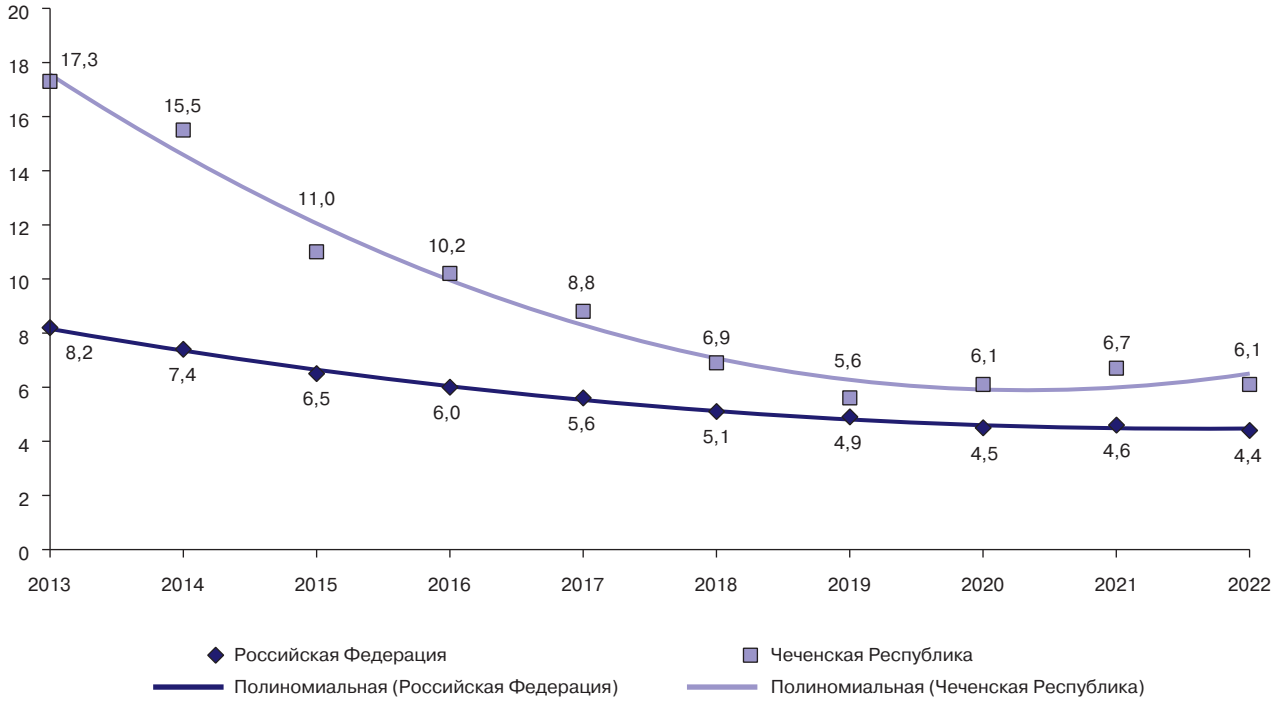
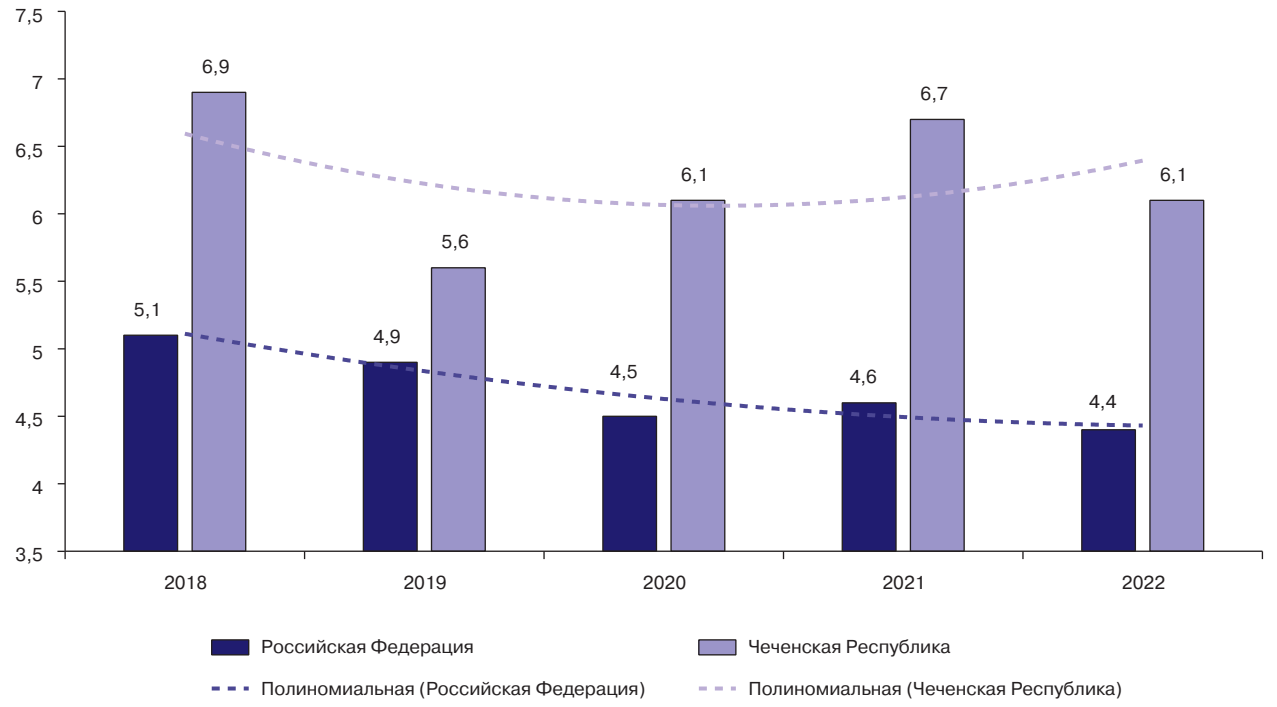


Рис. 2. Динамика младенческой смертности в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг., ‰
Fig. 2. Dynamics of infant mortality in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022, ‰



врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений (ВПР) и травм, отравлений и некоторых других последствий внешних причин (внешние причины) была ниже. Наиболее выраженные отличия прослеживались при сравнительной оценке следующих показателей ($p < 0,05$): смертность от отдельных состояний, возникающих в ПП, смертность от ВПР и смертность от внешних причин. Однако, несмотря на значительную разницу в значениях, в республике прослеживалась единая со среднероссийскими значениями тенденция снижения изучаемых показателей.

Оценка частоты недоношенности выявила (рис. 3), что в Чеченской Республике показатели в среднем были в 1,5 раза ниже, чем в Российской Федерации ($p < 0,001$). Наибольшее значение показателя в республике наблюдалось в 2021 г. (42,8 недоношенных на 1000 родившихся

Таблица 1. Младенческая смертность от отдельных причин в Российской Федерации в целом и в Чеченской Республике в период 2018–2022 гг. (на 1000 детей, родившихся живыми)

Table 1. Infant mortality from certain conditions in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022 (per 1000 live births)

Класс болезней	Территориальная ЕД	2018	2019	2020	2021	2022	Сравнение между 2018 и 2022 гг., % (p)
Отдельные состояния, возникающие в ПП	РФ	2,56	2,54	2,37	2,35	2,19	–14,4 (0,95)
	ЧР	3,37	2,95	3,75	3,76	2,49	–26,2 (0,91)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 24,0 (0,02)	↑ 14,1 (0,20)	↑ 36,8 (< 0,001)	↑ 37,4 (<0,001)	↑ 12,0 (0,02)	–
ВПР	РФ	1,15	1,05	0,96	0,97	0,95	–16,9 (0,865)
	ЧР	1,24	0,87	0,70	0,89	0,88	–28,6 (0,97)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 7,1 (0,67)	↓ 16,7 (0,30)	↓ 27,0 (0,09)	↓ 8,6 (0,65)	↓ 7,6 (0,68)	–
Болезни органов дыхания	РФ	0,24	0,23	0,19	0,25	0,24	–
	ЧР	0,63	0,17	0,23	0,27	0,44	–30,5 (0,98)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 62,3 (0,01)	↓ 27,8 (0,44)	↑ 18,4 (0,65)	↑ 10,1 (0,65)	↑ 45,0 (0,09)	–
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	РФ	0,23	0,19	0,16	0,18	0,21	–9,2 (0,98)
	ЧР	0,30	0,23	0,23	0,27	0,41	–26,6 (0,89)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 24,7 (0,49)	↑ 17,4 (0,45)	↑ 31,5 (0,43)	↑ 35,4 (0,35)	↑ 49,8 (< 0,001)	–
Внешние причины	РФ	0,33	0,28	0,25	0,28	0,26	–20,7 (0,95)
	ЧР	0,03	0,07	0,03	0,31	0,25	–86,7 (0,93)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 90,0 (< 0,001)	↓ 75,9 (< 0,001)	↓ 86,5 (< 0,001)	↓ 10,3 (0,78)	↓ 4,8 (< 0,001)	–
Болезни органов пищеварения	РФ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	–20,5 (0,99)
	ЧР	0,07	0,10	0,10	–	0,03	–52,9 (0,87)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 55,2 (0,42)	↑ 72,5 (0,24)	↑ 73,0 (0,24)	– –	↑ 24,5 (< 0,001)	–
COVID-19	РФ	–	–	–	0,05	0,05	–
	ЧР	–	–	–	0,07	0,06	–
	Сравнение, % (*p*)	–	–	–	↑ 48,7 (< 0,001)	↑ 26,0 (< 0,001)	–

Примечание. ЕД — единица; РФ — Российская Федерация; ЧР — Чеченская Республика; ПП — перинатальный период; ВПР — врожденные пороки развития.

Note. RF (РФ) — Russian Federation; CR (ЧР) — Chechen Republic; PP (ПП) — perinatal period; CD (ВПР) — congenital defect.

живыми), а наименьшие значения были в доковидном 2018 г. и постковидном 2022 г. (38,3 и 39,2 недоношенных на 1000 родившихся живыми соответственно). Анализ динамики частоты недоношенности позволил установить, что в Чеченской Республике, как и в Российской Федерации в целом, показатели имели значительную вариабельность. Однако в России был тренд к снижению (–7,7%; $R^2 = 0,76$), а в Чеченской Республике — к незначительному увеличению (+2,2%; $R^2 = 0,89$). Оценка величины и направления корреляционной связи выявила, что между показателями недоношенности и младенческой смертности в Российской Федерации есть прямая сильная корреляция ($r_{xy} = 0,89$; $p < 0,01$). То есть рост показателей частоты недоношенности сопровождается повышением показателей младенческой смертности. Но для Чеченской Республики такая зависимость переменных нехарактерна ($r_{xy} = 0,25$; $p > 0,1$).

Сравнительная оценка уровня заболеваемости новорожденных в 2018–2022 гг. показала (рис. 4), что заболеваемость детей данной возрастной группы в Чеченской Республике в среднем в 1,7 раза ниже, чем в России ($p < 0,001$). Анализ динамики изучаемых показателей позволил установить, что в Чечне, как и в России в целом, прослеживалась единая тенденция к их снижению. Однако среднероссийский уровень заболеваемости новорожденных за 5 лет снизился на 6,8%, а в Чеченской Республике — только на 0,6%, и колебания показателей были менее значительными. Анализ корреляции между показателями заболеваемости новорожденных и показателями младенческой смертности выявил, что как в Российской Федерации в целом, так и в Чеченской Республике есть прямая умеренная связь ($r_{xy} = 0,68$ и $r_{xy} = 0,53$ соответственно; $p > 0,05$). Таким образом, показатели заболеваемости новорожденных могут оказывать влияние на показатели младенческой смертности. Вместе с тем это влияние не является выраженным.

Оценка заболеваемости детей первого года жизни в Чечне показала, что в сравнении с Российской Федерацией (рис. 5) заболеваемость детей республики

Рис. 3. Частота недоношенности в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 1000 детей, родившихся живыми)
Fig. 3. Prematurity incidence in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022 (per 1000 live births)

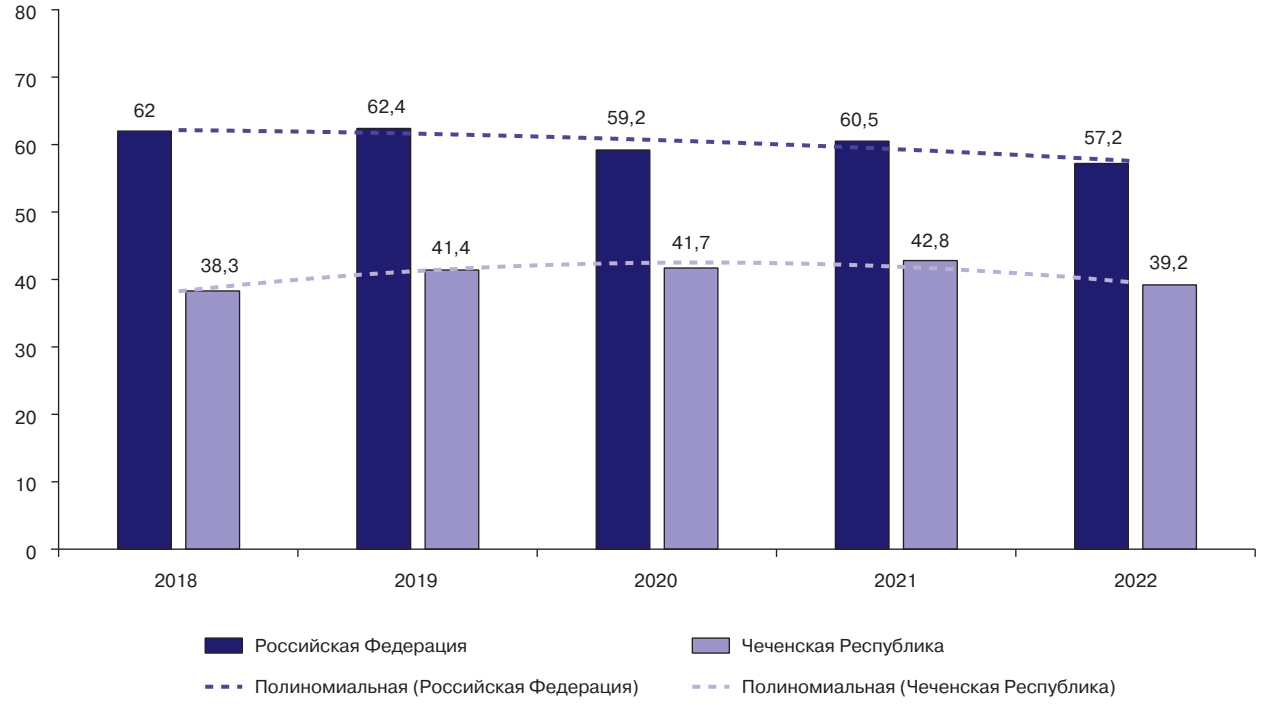
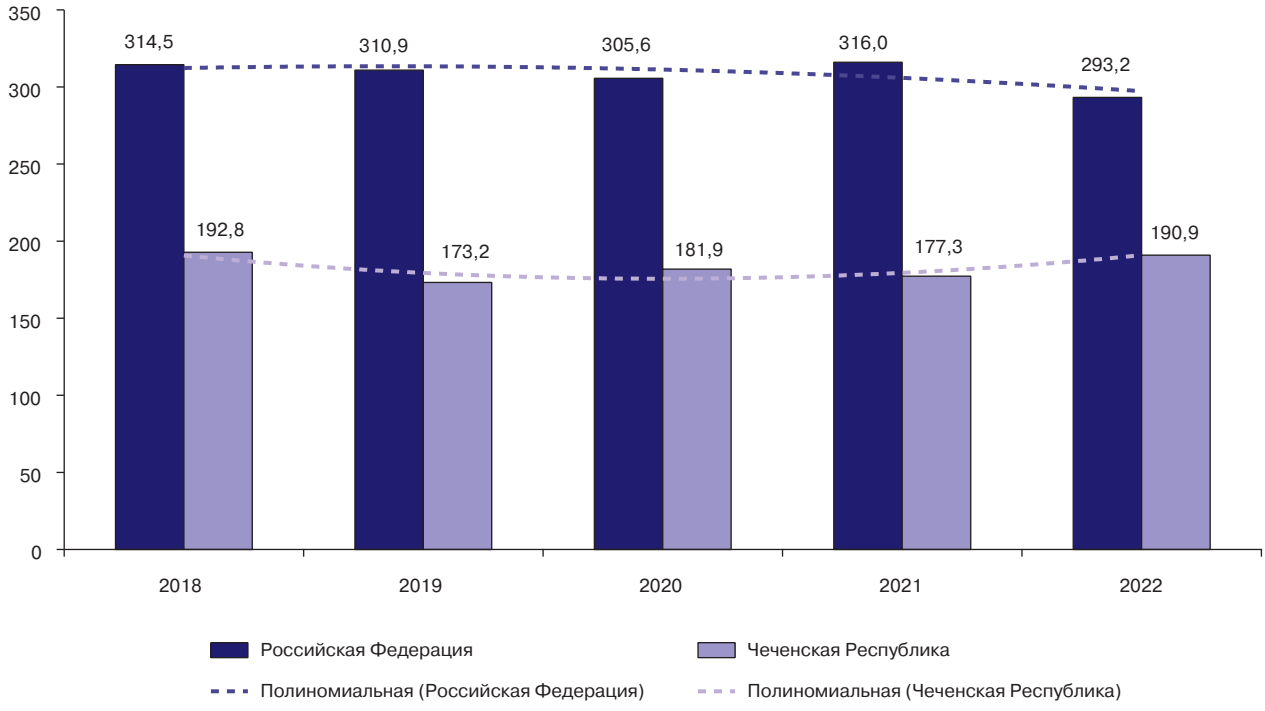
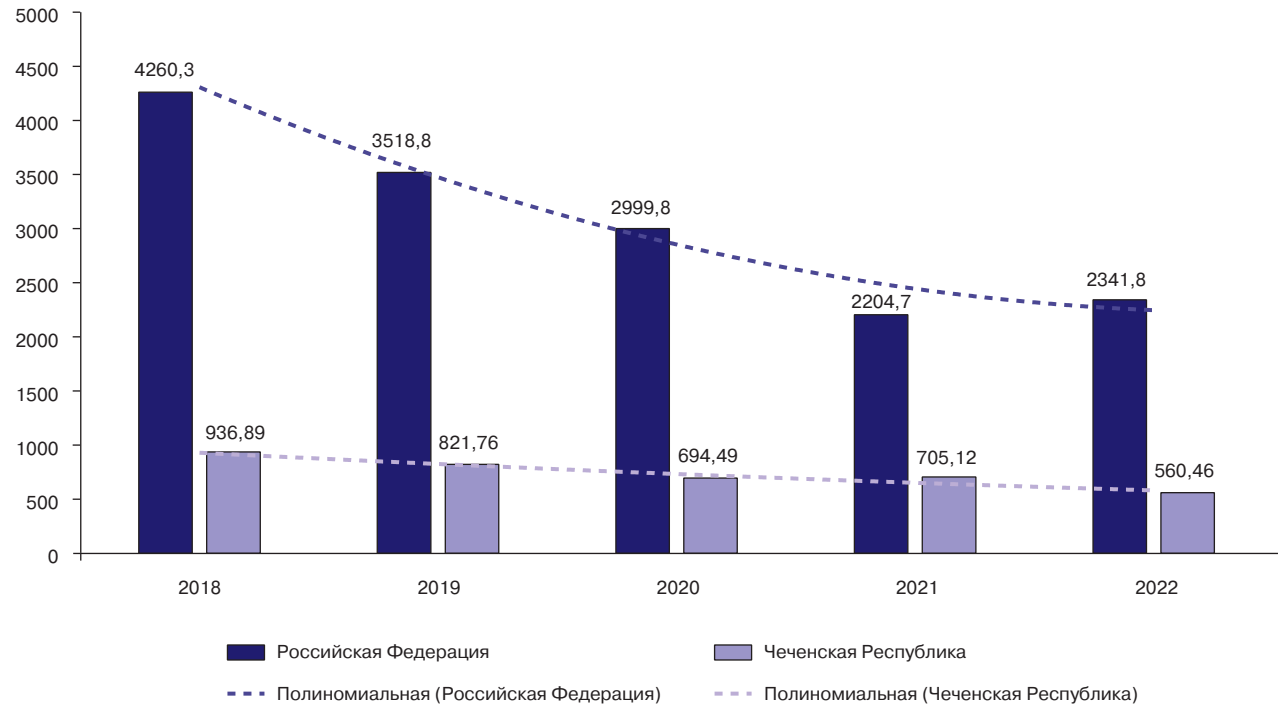


Рис. 4. Заболеваемость новорожденных в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 1000 детей, родившихся живыми)
Fig. 4. Newborns morbidity in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022 (per 1000 live births)



за последние 5 лет была в среднем в 4,0 раза ниже ($p < 0,001$). Как в стране в целом, так и в Чеченской Республике наблюдался единый устойчивый тренд снижения заболеваемости детей первого года жизни на 45,0% ($R^2 = 0,96$) и 40,2% ($R^2 = 0,94$) соответственно ($p < 0,001$). Проведенная оценка величины и направления корреляционной связи выявила, что между показателями заболеваемости детей первого года жизни и показателями младенческой смертности в Российской Федерации и в Чечне есть прямая сильная корреляция ($r_{xy} = 0,89$ и $r_{xy} = 0,79$ соответственно; $p < 0,05$). То есть рост/снижение показателей заболеваемости детей первого года жизни сопровождается повышением/снижением показателей смертности детей до года.

Рис. 5. Динамика заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 1000 детского населения до года)
Fig. 5. Dynamics of infants morbidity in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022 (per 1000 children under the age of 1 year)



Проведенный анализ заболеваемости детей, умерших до года, по классам заболеваний (табл. 2), являющихся наиболее распространенными причинами младенческой смертности, выявил, что все показатели в Чеченской Республике в 2018–2022 гг. были значительно ниже среднероссийских значений ($p < 0,01$). При этом, если в России отрицательная динамика показателей за 5 лет прослеживалась по всем изучаемым классам заболеваний, кроме ВПР (рост на 9,8%; $p < 0,001$), то в Чечне исключение составили внешние причины (рост в 4,2 раза; $p = 0,45$). Причем в России статистически значимая разница между показателями 2018 и 2021 гг. была по всем без исключения показателям ($p < 0,001$), а в Чеченской Республике — только в заболеваемости некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями и отдельными состояниями, возникающими в ПП ($p < 0,05$).

Учитывая сложившую ситуацию, были рассчитаны показатели летальности детей первого года жизни, родившихся больными и заболевших, в Российской Федерации и в Чеченской Республике (рис. 6, табл. 3). Установлено, что общий показатель летальности в Чечне в изучаемый период был в среднем в 5,4 раза выше средних значений по стране. Анализ 5-летнего тренда летальности детей позволил установить, что, несмотря на столь существенную разницу между показателями в России и в республике, у них наблюдается сходная тенденция роста показателей — в 36,8% ($R^2 = 0,82$) и 8,2% ($R^2 = 0,88$) соответственно. В связи с этим были изучены показатели летальности от наиболее распространенных причин младенческой смертности.

Установлено, что в Чеченской Республике наиболее высокий уровень летальности родившихся больными и заболевших детей был среди детей, умерших от отдельных состояний, возникающих в ПП, ВПР, внешних причин и некоторых инфекционных и паразитарных болезней. При этом летальность детей от внешних причин и COVID-19 в 2021 г. в регионе обогнала показатели летальности от отдельных состояний, возникающих в ПП, и ВПР в указанном году. Летальность детей была значительно выше средних по стране значений по всем изучаемым классам болезней. Оценка динамики показателей летальности от наиболее распространенных причин смертности детей на первом году показала, что в республике летальность детей от отдельных состояний, возникающих в ПП, за 5 лет выросла на 56,2%, от некоторых инфекционных и паразитарных болезней — на 55,1%, от внешних причин — на 44,8% и от болезней органов пищеварения — на 38,5%. В это же время в республике снизилась летальность детей от ВПР (–27,1%) и незначительно — от болезней органов дыхания (–5,6%).

В целом в Чеченской Республике в 2018–2022 гг. динамика показателей летальности детей от отдельных причин имела сходные черты с динамикой летальности по этим же классам болезней в Российской Федерации, за исключением изменения показателей летальности от внешних причин, по которым в России наблюдалось снижение на 14,0%.

Дополнительные результаты исследования

Проведенная оценка постнеонатальной смертности показала, что в Чеченской Республике в последние 5 лет она была выше (табл. 4), чем в России, в среднем на 24,8%. Максимальная разница с показателями постнеонатальной смертности в стране наблюдалась в республике в 2019 и 2022 гг. (на 26,6 и 41,7% соответственно). Анализ доли постнеонатальной смертности в структуре младенческой смертности показал, что в те же годы в Чеченской Республике она была самой высокой (54,3 и 60,2%) и превышала среднероссийские значения (на 16,2 и 19,2%).

Оценка коэффициентов эффективности службы охраны материнства и детства в Чеченской Республике

Таблица 2. Заболеваемость детей, умерших до года, классами болезней, по которым была наиболее высокая смертность детей в России и Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 1000 детей первого года жизни)
Table 2. Morbidity of children died under the age of 1 year by disease classes with the highest mortality rate among children in Russian Federation and the Chechen Republic 2018–2022 (per 1000 infants)

Класс болезней	Территориальная ЕД	2018	2019	2020	2021	2022	Сравнение между 2018 и 2022 гг., % (p)
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	РФ	60,63	52,00	51,99	42,76	46,73	–22,9 (< 0,001)
	ЧР	37,43	33,84	31,28	25,75	22,99	–38,6 (0,04)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 38,3 (< 0,001)	↓ 34,9 (0,001)	↓ 39,8 (0,001)	↓ 39,8 (0,002)	↓ 50,8 (< 0,001)	–
Болезни органов дыхания	РФ	1282,34	1148,41	1248,51	1023,72	1118,44	–12,8 (< 0,001)
	ЧР	358,01	319,09	306,01	328,47	252,91	–29,3 (0,97)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 72,1 (< 0,001)	↓ 72,2 (< 0,001)	↓ 75,5 (< 0,001)	↓ 67,9 (< 0,001)	↓ 77,4 (< 0,001)	–
Болезни органов пищеварения	РФ	147,48	125,16	153,26	111,89	111,60	–24,3 (< 0,001)
	ЧР	81,05	69,57	48,30	21,92	23,43	–71,1 (0,98)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 45,04 (< 0,001)	↓ 44,42 (< 0,001)	↓ 68,48 (< 0,001)	↓ 80,41 (< 0,001)	↓ 79,01 (< 0,001)	–
Отдельные состояния, возникающие в ПП	РФ	256,58	244,19	299,20	226,29	217,11	–15,4 (< 0,001)
	ЧР	70,13	57,36	40,86	64,33	22,64	–67,7 (0,001)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 72,7 (< 0,001)	↓ 76,5 (< 0,001)	↓ 86,3 (< 0,001)	↓ 71,6 (< 0,001)	↓ 89,6 (< 0,001)	–
ВПР	РФ	88,11	90,07	109,90	91,10	97,68	+9,8 (< 0,001)
	ЧР	19,70	17,98	16,06	23,36	19,30	–2,0 (0,96)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 77,6 (< 0,001)	↓ 80,0 (< 0,001)	↓ 85,4 (< 0,001)	↓ 74,4 (< 0,001)	↓ 80,2 (< 0,001)	–
Внешние причины	РФ	25,92	24,15	32,91	22,82	23,85	–8,0 (0,001)
	ЧР	1,57	0,84	0,47	1,64	6,52	+75,9 (0,45)
	Сравнение, % (*p*)	↓ 93,9 (< 0,001)	↓ 96,5 (0,001)	↓ 98,6 (< 0,001)	↓ 92,8 (0,001)	↓ 72,7 (0,002)	–
COVID-19	РФ	–	–	12,36	36,94	74,71	–
	ЧР	–	–	0,57	1,81	5,38	–
	Сравнение, % (*p*)	–	–	↓ 95,4 (0,62)	↓ 95,1 (< 0,001)	↓ 92,8 (< 0,001)	–

Примечание. ЕД — единица; РФ — Российская Федерация; ЧР — Чеченская Республика; ПП — перинатальный период; ВПР — врожденные пороки развития.

Note. RF (РФ) — Russian Federation; CR (ЧР) — Chechen Republic; PP (ПП) — perinatal period; CD (ВПР) — congenital defect.

в 2018–2022 гг. показала, что в сравнении со среднероссийскими коэффициентами они ежегодно превышали их по величине (рис. 7). Если в России вариабельность показателей составила 0,22–0,28 (меньше 0,3) и соответствовала очень высокому уровню организации службы, то в республике такой уровень был достигнут только в 2020 г. (0,29).

Установлено, что в 2018 и 2022 гг. значения коэффициентов соответствовали низкому уровню эффективности. Среднее значение показателя за 5-летний временной интервал составило 0,44, что соответствует среднему уровню эффективности службы охраны материнства и детства в 2018–2022 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ

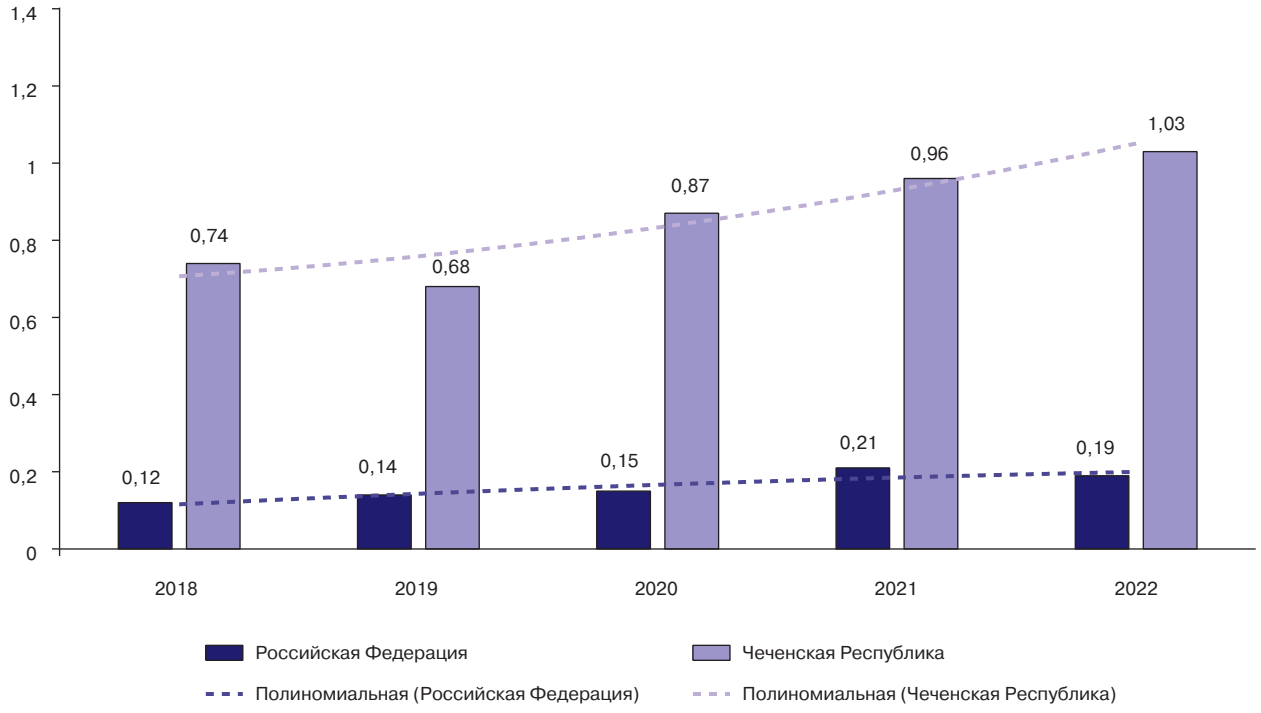
Резюме основного результата исследования

Несмотря на общую тенденцию снижения младенческой смертности, Чеченская Республика продолжает оставаться регионом с высоким уровнем данного показателя. В республике, как в целом в России, основными заболеваниями, послужившими причиной младенческой смертности, являются отдельные состояния, возникающих в ПП, и ВПР, но их распространенность в Чечне значительно ниже. В то время как вклад болезней органов дыхания и некоторых инфекционных и паразитарных болезней в величину показателя младенческой смертности был существенно выше.

Частота недоношенности в Чеченской Республике в 1,5 раза ниже средних показателей по стране и имеет тенденцию к увеличению. Корреляция между показателями недоношенности и младенческой смертности в республике, в отличие от России, не установлена.

Несмотря на то, что заболеваемость новорожденных в Чеченской Республике в среднем в 1,7 раза ниже, чем в России, ее уровень в регионе за 5 лет снизился незначительно. В то же время заболеваемость детей первого года жизни в Чечне, которая в среднем была в 4,0 раза ниже среднероссийских значений, имела устойчивый тренд к снижению. Анализ заболеваемости детей, умерших

Рис. 6. Динамика летальности детей первого года жизни в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 100 заболевших детей первого года жизни)
Fig. 6. Infants mortality dynamics in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022 (per 100 sick infants)



до года, по классам заболеваний, являющихся наиболее распространенными причинами младенческой смертности, выявил, что все показатели в Чеченской Республике были значительно ниже среднероссийских значений. При этом, если в России за 5 лет динамика снижения показателей прослеживалась по всем изучаемым классам заболеваний, кроме ВПР, то в Чечне исключение составили внешние причины, которые выросли в 4,2 раза. Заболеваемость детей первого года жизни имеет прямую сильную связь с показателями младенческой смертности, и снижение показателя смертности детей на первом году жизни во многом зависит от снижения их заболеваемости.

В Чеченской Республике общий показатель летальности детей, родившихся больными и заболевших, был в среднем в 5,4 раза выше средних значений по стране. Наиболее высокий уровень летальности был среди детей, умерших от отдельных состояний, возникающих в ПП, ВПР, внешних причин и некоторых инфекционных и паразитарных болезней. Несмотря на столь существенную разницу между показателями в России и в республике, наблюдается сходная тенденция роста показателей летальности больных детей.

Дополнительно проведены анализ показателей постнеонатальной смертности и расчет коэффициента, рекомендованного ВОЗ для оценки эффективности деятельности службы охраны материнства и детства. Уровень постнеонатальной смертности в республике был на 24,8% выше среднероссийских значений, и доля постнеонатальной смертности в структуре младенческой смертности в отдельные годы достигала значений 54,3 и 60,2%. Коэффициенты эффективности службы охраны материнства и детства в Чеченской Республике во все изучаемые годы были ниже среднероссийских при высокой вариабельности от низкого до очень высокого. Среднее значение коэффициента эффективности службы охраны материнства и детства за 5-летний период в регионе составило 0,44, что соответствует среднему уровню эффективности, в то время как в России эффективность службы охраны материнства и детства все 5 лет была очень высокой.

Ограничения исследования

При расчете показателей здоровья детей учитывали данные детей первого года жизни, а не все детское население.

Интерпретация результатов исследования

Показатель младенческой смертности является индикатором качества оказания медицинской помощи детям [3, 15, 16]. После ее снижения в доковидный период достижения службы охраны материнства и детства были во многом нивелированы влиянием пандемии на здоровье детей первого года жизни в 2020–2021 гг., что подтверждается ростом показателей младенческой смертности в отдельных субъектах Российской Федерации, к которым относится и Чеченская Республика [8, 17]. Так как в данном регионе младенческая смертность существенно превышает средний уровень по стране, то возникает необходимость анализа сложившейся ситуации.

Как показывает значительное число исследований, недоношенность, особенно при рождении детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, оказывает существенное влияние на показатели здоровья и выживаемость детей первого года жизни [18–24]. В Чеченской Республике наблюдалась низкая частота недоношенности, что является положительным прогностическим фактором для снижения младенческой смертности. Однако связь между показателями недоношенности и младенческой смертности в Чеченской Республике, в отличие от страны в целом, не выявляется, что смещает акцент внимания в сторону оценки влияния других причин.

Таблица 3. Летальность детей первого года жизни от отдельных заболеваний в Российской Федерации и в Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 100 заболевших детей)
Table 3. Infants mortality from certain diseases in Russian Federation and the Chechen Republic 2018–2022 (per 100 sick infants)

Класс болезней	Территориальная ЕД	2018	2019	2020	2021	2022	Сравнение между 2018 и 2022 гг., % (p)
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	РФ	0,37	0,38	0,28	0,41	0,44	+53,8 (0,88)
	ЧР	0,80	0,10	0,75	1,06	1,78	+55,1 (0,94)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 53,8 (0,562)	↓ 73,7 (–)	↑ 62,7 (0,897)	↑ 61,3 (0,873)	↑ 75,3 (0,892)	–
Болезни органов дыхания	РФ	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	–
	ЧР	0,18	0,05	0,08	0,08	0,17	–5,6 (0,99)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 88,9 (0,873)	↑ 60,0 (0,976)	↑ 87,5 (0,952)	↑ 75,0 (0,953)	↑ 88,2 (0,897)	–
Болезни органов пищеварения	РФ	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	–
	ЧР	0,08	0,14	0,21	–	0,13	+38,5 (–)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 75,0 (0,984)	↑ 85,7 (0,655)	↑ 90,5 (0,952)	–	↑ 84,6 (–)	–
Отдельные состояния, возникающие в ПП	РФ	1,00	1,05	0,72	1,04	1,01	+1,0 (0,98)
	ЧР	4,81	5,15	9,19	5,85	10,99	+56,2 (0,14)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 79,2 (0,075)	↑ 79,6 (0,086)	↑ 92,2 (0,002)	↑ 82,2 (0,040)	↑ 90,8 (0,005)	–
ВПР	РФ	1,30	1,17	0,80	1,07	0,98	–24,6 (0,41)
	ЧР	6,27	4,85	4,38	3,81	4,57	–27,1 (0,77)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 79,3 (0,222)	↑ 75,9 (0,396)	↑ 81,7 (0,436)	↑ 71,9 (0,478)	↑ 78,6 (0,373)	–
Внешние причины	РФ	1,29	1,15	0,75	1,21	1,11	–14,0 (0,81)
	ЧР	2,13	8,00	7,14	18,75	3,86	+44,8 (-)
	Сравнение, % (*p*)	↑ 39,4 (–)	↑ 85,6 (0,803)	↑ 89,5 (–)	↑ 93,5 (0,205)	↑ 71,2 (0,704)	–
COVID-19	РФ	–	–	–	0,13	0,06	–
	ЧР	–	–	–	13,33	3,77	–
	Сравнение, % (*p*)	–	–	–	↑ 99,0 (0,698)	↑ 98,4 (0,850)	–

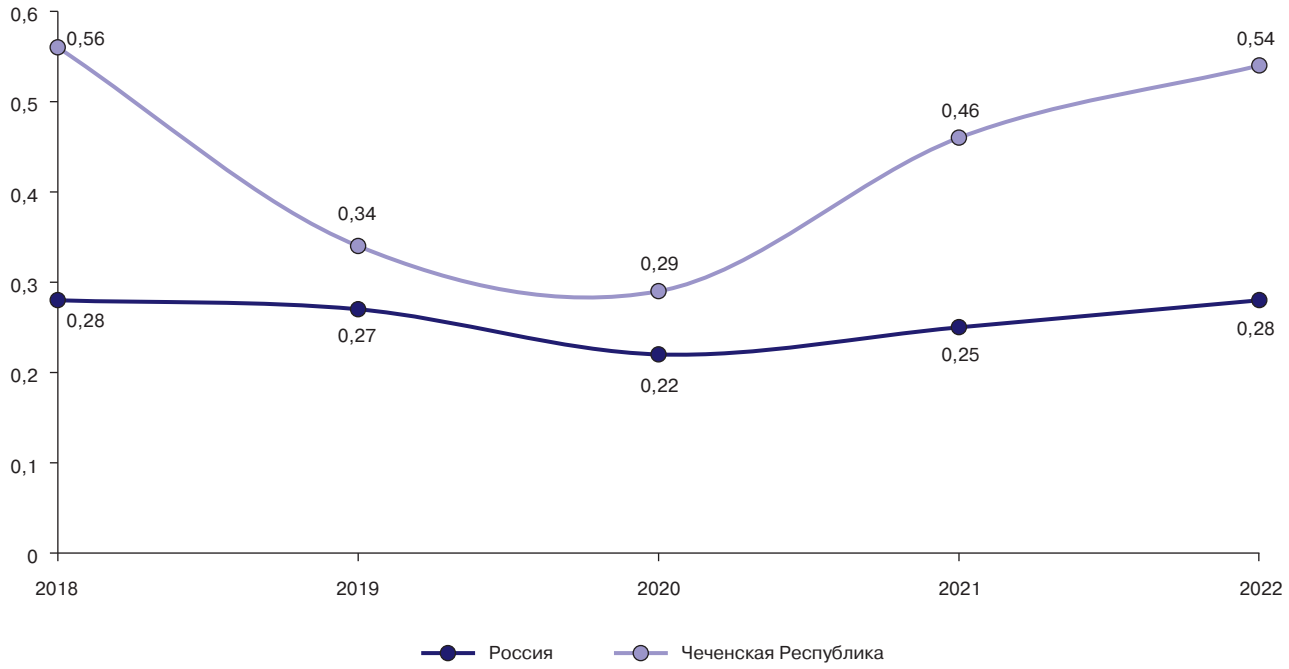
Примечание. ЕД — единица; РФ — Российская Федерация; ЧР — Чеченская Республика; ПП — перинатальный период; ВПР — врожденные пороки развития.

Note. RF (РФ) — Russian Federation; CR (ЧР) — Chechen Republic; PP (ПП) — perinatal period; CD (ВПР) — congenital defect.

Таблица 4. Постнеонатальная смертность детей в Российской Федерации в целом и в Чеченской Республике в 2018–2022 гг. (на 1000 детей, родившихся живыми)
Table 4. Post-neonatal infant mortality in Russian Federation (as a whole) and in Chechen Republic in 2018–2022 (per 1000 live births)

Год	Постнеонатальная смертность			Доля в младенческой смертности		
	Россия	Чеченская Республика	Сравнение, %	Россия	Чеченская Республика	Сравнение, %
2018	2,4	2,9	↑ 19,0	46,1	42,0	↓ 8,8
2019	2,2	3,0	↑ 26,6	45,5	54,3	↑ 16,2
2020	1,9	2,3	↑ 17,3	42,4	37,9	↓ 10,8
2021	2,1	2,6	↑ 19,4	45,2	38,5	↓ 14,8
2022	2,1	3,7	↑ 41,7	48,6	60,2	↑ 19,2

Рис. 7. Коэффициент эффективности службы охраны материнства и детства в Российской Федерации и Чеченской Республике в 2018–2022 гг.
Fig. 7. Efficacy ratio of maternity and child welfare services in Russian Federation and the Chechen Republic in 2018–2022



В регионе дети первого года жизни значительно реже погибали от травм, отравлений и некоторых других последствий внешних причин при более высокой, чем в целом по России, распространенности смертности детей от заболеваний. То есть смерть детей первого года жизни от случайных причин, которые чаще всего являются предотвратимыми, для Чеченской Республики нехарактерна. Исходя из детерминированности младенческой смертности наличием заболеваний, были проанализированы показатели заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни. Установленный низкий уровень распространенности заболеваний у детей как в периоде новорожденности, так и в течение всего первого года жизни, имеющий тенденцию к снижению, показал несоответствие уровня младенческой смертности показателям здоровья детей. То есть низкая частота недоношенности и заболеваемости детей сопровождается высоким уровнем их смертности на первом году жизни.

Данное противоречие стало основанием для оценки летальности детей, родившихся больными и заболевших, как в целом, так и по отдельным нозологическим формам. Установлено, что если заболеваемость детей первого года жизни в республике была существенно ниже среднероссийских показателей, то смертность среди заболевших этой патологией детей была значительно выше по всем изучаемым классам болезней. Данный факт дает основание предполагать, что заболевания, приведшие к смерти, либо не диагностируются, либо диагностируются несвоевременно. Отчасти это может быть связано с низкой медицинской активностью родителей и нехваткой кадров в детском здравоохранении региона [25–27]. Таким образом, низкая обращаемость и кадровый дефицит влияют на статистику заболеваемости в Чеченской Республике, и, как следствие, на результативность и качество медицинской помощи детям.

Являясь частью младенческой смертности, постнеонатальная смертность определяет уровень качества оказания педиатрической помощи детям первого года жизни, пережившим период новорожденности, и играет значимую роль в оценке эффективности деятельности службы охраны материнства и детства [16, 28, 29]. Значительно превышавший среднероссийские значения уровень постнеонатальной смертности в Чеченской Республике отражает наличие проблем в организации медицинской помощи детям после выписки из учреждений родовспоможения под наблюдение детскими поликлиниками. Необходимость принятия медико-организационных мер, направленных на повышение качества и результативности оказания медицинской помощи детям первого года жизни в Чеченской Республике, подтверждается более низкими, чем в целом по стране, значениями коэффициента эффективности службы охраны материнства и детства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в Чеченской Республике при низкой частоте недоношенности, заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни наблюдается высокий уровень младенческой смертности и летальности детей, родившихся больными и заболевших. Существенная доля детей умирает в постнеонатальном периоде, следовательно, либо заболевания, приведшие к смерти, своевременно не диагностируются, поэтому и не отражаются в статистике заболеваемости, либо медицинская помощь больным детям оказывается неэффективно. Резервом повышения эффективности службы охраны материнства и детства является организация порядка передачи клинической ответственности врачам педиатрического участка, в том числе в отношении детей, переживших экстремальные состояния в организациях родовспоможения. Проведенное исследование говорит о необходимости улучшения медицинской помощи детям первого года жизни в Чеченской Республике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE
Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS
Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ
Д.О. Иванов — выработка концепции, администрирование проекта, научное руководство.
К.Е. Моисеева — выработка концепции, проектирование методологии исследования, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.
К.С. Межидов — выработка концепции, работа с данными, написание черновика рукописи
В.К. Юрьев — администрирование проекта, научное руководство.
А.В. Алексеева — визуализация результатов исследования, редакционная подготовка рукописи.
К.Г. Шевцова — анализ данных, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.
В.М. Болотских — работа с данными, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION
Dmitry O. Ivanov — concept development, project administration, scientific management.
Karina E. Moiseeva — concept development, study methodology design, manuscript draft writing, manuscript editing.
Kazbek S. Mezhidov — concept development, data processing, manuscript draft writing
Vadim K. Yuriev — project administration, scientific management.
Anna V. Alekseeva — study results visualization, manuscript editing.
Kseniya G. Shevtsova — data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.
Vyacheslav M. Bolotskikh — manuscript editing, data analysis.

ORCID
Д.О. Иванов
https://orcid.org/0000-0002-0060-4168
К.Е. Моисеева
https://orcid.org/0000-0002-3476-5971
К.С. Межидов
https://orcid.org/0000-0002-2987-2596
В.К. Юрьев
https://orcid.org/0000-0001-6832-2426
А.В. Алексеева
https://orcid.org/0000-0001-9377-0773
К.Г. Шевцова
https://orcid.org/0000-0003-4234-2503
В.М. Болотских
https://orcid.org/0000-0003-4745-1768

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Указ Президента Российской Федерации от 07 мая 2018 г. № 204 «*О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года*». [Decree of the President of the Russian Federation dated May 07, 2018 № 204 "*O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda*" (In Russ).] Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201805070038. Ссылка активна на 20.09.2023.
2. Паспорт национального проекта «*Здравоохранение*» № 16 от 24 декабря 2018 г. [Passport of the national project No. 16 "*Zdravookhranenie*" dated December 24, 2018. (In Russ).] Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/ Ссылка активна на 20.09.2023.
3. Телеш О.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Возможные пути снижения младенческой смертности в отдельных регионах РФ // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 1. — С. 89–94. — doi: https://doi.org/10.17816/PED8189-94 [Telesh OV, Petrenko YuV, Ivanov DO. Possible ways to reduce infant mortality in certain regions of the Russian Federation. *Pediatrician*. 2017;8(1):89–94. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17816/PED8189-94]
4. Шевцова К.Г., Моисеева К.Е. Новые подходы к оценке младенческой смертности // *FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология*: тезисы VIII Общероссийской конференции. — М.; 2022. — С. 28–29. [Shevtsova KG, Moiseeva KE. Novye podkhody k otsenke mladencheskoi smertnosti. In: *FLORES VITAE. Pediatriya i neonatologiya*: Abstracts of the VIII All-Russian Conference. Moscow; 2022. pp. 28–29. (In Russ).]
5. Бойко Т.В., Протопопова Н.В., Кравчук Л.А. Анализ младенческой смертности в Иркутской области и резервы по ее снижению // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 137. — № 5. — С. 70–75. — doi: https://doi.org/10.31712/2221-7355-2020-10-2-202-210 [Boyko TV, Protopopova NV, Kravchuk LA. Analysis of infant mortality in the Irkutsk region and reserves for its reduction. *Siberian Medical Review*. 2022:137(5):70–75. (In Russ). doi: https://doi.org/10.31712/2221-7355-2020-10-2-202-210]
6. Богданова Т.Г., Герасимова Л.И. Использование информационных технологий в изучении фетоинфантильных потерь в Чувашской Республике // *Здравоохранение Чувашии*. — 2004. — № 3. — С. 25–29. [Bogdanova TG, Gerasimova LI. The use of information technology in the study of fetoinfantile losses in the Chuvash Republic. *Public Health of Chuvashia*. 2004;(3):25–29 (In Russ).]
7. Моисеева К.Е. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // *Медицина и организация здравоохранения*. — 2019. — Т. 4. — № 3. — С. 40–47. [Moiseeva KE. Some results of assessing the dynamics of the incidence of newborns in obstetric organizations. *Medicine and healthcare organization*. 2019;4(3):40–47. (In Russ).]
8. Юрьев В.К., Шевцова К.Г., Межидов К.С. Оценка младенческой смертности в Северо-Кавказском федеральном округе // *Forcipe*. — 2022. — Т. 5. — № S2. — С. 574–575. [Yuryev VK, Shevtsova KG, Mezhidov KS. Assessment of infant mortality in the North Caucasian Federal District. *Forcipe*. 2022;5(2):575. (In Russ).]
9. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-июль 2013 года // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ktov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-iyul' 2013 goda. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2013/demo/edn07-13.htm. Ссылка активна на 12.03.2024.
10. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ktov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2015 goda. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2015/demo/edn12-15.htm. Ссылка активна на 12.03.2024.
11. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-декабрь 2017 года // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ktov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2017 goda. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2017/demo/edn12-17.htm. Ссылка активна на 12.03.2024.

12. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-декабрь 2020 года // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ktov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2020 goda. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/free_doc/2019/demo/edn12-19.htm. Ссылка активна на 12.03.2024.
13. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за декабрь 2021 года // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ktov Rossiiskoi Federatsii za dekabr' 2021 goda. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021_edn12.htm. Ссылка активна на 12.03.2024.
14. Естественное движение населения Российской Федерации за 2022 год // *Федеральная служба государственной статистики*: официальный сайт. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya Rossiiskoi Federatsii za 2021 god. In: *Federal State Statistics Service*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269. Ссылка активна на 12.03.2024.
15. Клейман М.Л. Новые методы анализа и оценки репродуктивных потерь у женщин, жительниц Хабаровского края // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2002. — № 4. — С. 42–44. [Kleiman ML. New methods of analysis and evaluation of reproductive losses in women living in the Khabarovsk Territory. *Far East Medical Journal*. 2002;(4):42–44. (In Russ).]
16. Ветров В.В., Иванов Д.О., Сукманюк С.Ю. Влияние маршрутизации беременных на показатели перинатальной смертности в Н-ской области // *Проблемы женского здоровья*. — 2014. — Т. 9. — № 1. — С. 19–22. [Vetrov VV, Ivanov DO, Sukmanyuk SYu. Influence of routing of pregnant women on perinatal mortality rates in the N oblast. *Problems of women health*. 2014;9(1):19–22. (In Russ).]
17. Иванов Д.О., Савенкова Н.Д. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология // *Нефрология*. — 2019. — Т. 23. — № 5. — С. 9–16. — doi: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16 [Ivanov DO, Savenkova ND. Acute kidney injury in newborns: classification, etiology and epidemiology. *Nephrology*. 2019;23(5):9–16. (In Russ). doi: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16]
18. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орёл В.И., Прометной В.И. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 5–14. — doi: https://doi.org/10.17816/PED83-14 [Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Orel VI, Prometnoy VI. Infant mortality in the Russian Federation and factors influencing its dynamics. *Pediatrician*. 2017;8(3):5–14. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17816/PED83-14]
19. Фролова О.Г., Пугачева Т.Н., Глиняная С.В., Гудимова В.В. Новые методы анализа и оценки репродуктивных потерь // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 1994. — № 2. — С. 5–9. [Frolova OG, Pugacheva TN, Glinyanaya SV, Gudimova VV. New methods of analysis and evaluation of reproductive losses. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 1994;(2):5–9. (In Russ).]
20. Костина Н.Н., Ветеркова З.А., Решетникова О.В. и др. Факторы риска рождения и структура заболеваемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2017. — Т. 5. — № 2. — С. 15–21. [Kostina NN, Veterkova ZA, Reshetnikova OV, et al. Risk factors for birth and morbidity structure of children with extremely low and very low body weight. *Orenburg Medical Bulletin*. 2017;5(2):15–21. (In Russ).]
21. Лебедева О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения // *Вестник новых медицинских технологий [Электронное издание]*. — 2015. — № 2. — doi: https://doi.org/10.12737/11200 [Lebedeva OV. Morbidity and mortality of children with very low and extremely low birth weight: risk factors and ways to reduce. *Bulletin of new medical technologies [Electronic edition]*. 2015;2. (In Russ). doi: https://doi.org/10.12737/11200]
22. Соколовская Т.А., Ступак В.С., Сон И.М. и др. Недоношенные дети с экстремально низкой массой тела: динамика заболеваемости и смертности в Российской Федерации // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2020. — № 3. — С. 119–123. [Sokolovskaya TA, Stupak VS, Son IM, et al. Premature babies with extremely low body weight: dynamics of morbidity and mortality in the Russian Federation. *Far East Medical Journal*. 2020;(3):119–123. (In Russ).]
23. Амирова В.Р., Валиуллина А.Я., Залалова А.А., Рыбалко О.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся недоношенными // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2019. — Т. 14. — № 1. — С. 69–77. [Amirova VR, Valiullina AYa, Zalalova AA, Rybalko OV. The health status of children in the first year of life who were born prematurely. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;14(1):69–77. (In Russ).]
24. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей в современной России*. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 116 с. [Baranov AA, Albitsky VYu, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN. *The state of children's health in modern Russia*. Moscow: Pediatr; 2018. 116 p. (In Russ).]
25. Цыбульская И.С., Цыбульский В.Б., Леонов С.А., Низамова Э.Р. Здоровье детей города и села в Российской Федерации // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2014. — № 2. [Tsybulskaya I.S., Tsybulsky V.B., Leonov S.A., Nizamova E.R. Health of urban and rural children in the Russian Federation // *Social aspects of population health*. 2014;(2). (In Russ).] Доступно по: http://vestnik.mednet.ru/content/view/557/30/lang,ru. Ссылка активна на 20.09.2023.
26. Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С. Характеристика медико-социальных факторов, условий и образа жизни как факторов риска для здоровья детей // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 12. — С. 314–318. [Romankova YuN, Adzhigerimova GS, Yaroslavtsev AS. Characteristics of medical and social factors, conditions and lifestyle as risk factors for children's health. *Fundamental Research*. 2013;(12):314–318. (In Russ).] Доступно по: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33327. Ссылка активна на 20.09.2023.
27. Стародубов В.И., Меньшикова Л.И., Сененко А.Ш., Зубко А.В. Оценка жителями Российской Федерации своего здоровья и условий получения медицинской помощи // *Менеджер здравоохранения*. — 2022. — № 8. — С. 25–38. — doi: https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-8-25-38 [Starodubov VI, Menshikova LI, Senenko ASh, Zubko AV. Residents of the Russian Federation's assessment of their health and conditions for receiving medical care. *Healthcare Manager*. 2022;(8):25–38. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21045/1811-0185-2022-8-25-38]
28. Богданова Т.Г., Самойлова А.В. Региональная модель охраны репродуктивного здоровья женщин в Чувашской Республике // *Проблемы репродукции*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 97–104. — doi: https://doi.org/10.17116/repro201723697-104 [Bogdanova TG, Samoilova AV. Regional model of women's reproductive health in the Chuvash Republic. *Problems of reproduction*. 2017;23(3):97–104. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17116/repro201723697-104]
29. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е. и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации // *Медицина и организация здравоохранения*. — 2021. — Т. 6. — № 3. — С. 4–19. [Ivanov DO, Yuriev VK, Moiseeva KE, et al. Dynamics and forecast of newborn mortality in obstetric organizations of the Russian Federation. *Medicine and healthcare organization*. 2021;6(3):4–19. (In Russ).]

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2748

Р.А. Мукожева[1], Т.В. Куличенко[1], Л.Ю. Семавина[2], В.И. Босикова[3], А.В. Уарова[4]

[1] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[2] Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация
[3] Якутский региональный медицинский информационно-аналитический центр, Якутск, Российская Федерация
[4] Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутии), Якутск, Российская Федерация

Динамика своевременности вакцинации детей раннего возраста в двух субъектах Российской Федерации с наименьшими показателями привитости в 2020 г.: сериальное одномоментное исследование[1]

Контактная информация:
Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, начальник управления по реализации функции Национального медицинского исследовательского центра по педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-педиатр педиатрического диагностического отделения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, **тел.:** +7 (495) 434-22-66, **e-mail**: tkulichenko@yandex.ru,
Статья поступила: 18.02.2024, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *В 2020 г. было установлено, что привитость детей в декретированные сроки в некоторых субъектах Российской Федерации была ниже нормативного уровня. В этой связи актуальным являлось проведение мониторинга своевременности вакцинации детей в этих регионах.* ***Цель исследования*** *— изучить изменение своевременности вакцинации детского населения в двух субъектах Российской Федерации с низкими показателями иммунизации по данным 2020 г.* ***Методы.*** *Привитость детей 2015–2017 и 2020-2022 гг. рождения изучали по данным федеральной формы статистического наблюдения (ФСН) № 6 и карт профилактических прививок (форма № 063/у), полученных из детских поликлиник Республики Башкортостан (две в 2020 г. и три в 2023 г.) и Республики Саха (Якутии) (две в 2020 г. и четыре в 2023 г.). Определяли своевременность вакцинации детей против инфекций из перечня национального календаря профилактических прививок (НКПП). Своевременность вакцинации оценивали по доле детей, получивших необходимое количество доз вакцины против каждой из инфекций из перечня НКПП к декретированному возрасту среди всех лиц декретированного возраста.* ***Результаты.*** *Проанализированы данные 998 карт. Отмечен рост своевременности вакцинации детей против всех вакциноуправляемых инфекций. Доля детей, привитых согласно срокам НКПП, увеличилась в 1,5–4 раза. Своевременная вакцинация ⩾ 95% детей в декретированном ФСН № 6 возрасте достигнута в Республике Саха (Якутии) против туберкулеза, гепатита В, кори, краснухи и эпидемического паротита, в Республике Башкортостан — против кори, краснухи и эпидемического паротита. Выявлено увеличение частоты использования многокомпонентных вакцин и одновременного введения нескольких вакцин.* ***Заключение.*** *Мониторинг уровня документированной привитости и сроков вакцинации детей позволяет эффективно контролировать качество рутинной иммунизации детей. Внедрение в практику рутинной иммунизации многокомпонентных вакцин и одновременной иммунизации несколькими вакцинами позволяет кардинально изменить уровень привитости детского населения.*

Ключевые слова: *вакцинопрофилактика, привитость, охват вакцинацией, своевременность вакцинации, календарь прививок, комбинированные вакцины, дети*

Для цитирования: Мукожева Р.А., Куличенко Т.В., Семавина Л.Ю., Босикова В.И., Уарова А.В.. Динамика своевременности вакцинации детей раннего возраста в двух субъектах Российской Федерации с наименьшими показателями привитости в 2020 г.: сериальное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):84–95. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2748

[1] Данные о своевременности вакцинации детей 2015–2017 г.р. были использованы в исследовании, опубликованном ранее: Мукожева Р.А. Куличенко Т.В., Вильчанская Т.В. и др. Анализ привитости и своевременности вакцинации детей против инфекций из перечня национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации: одномоментное исследование // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20. № 4. С. 282–291. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284.

ОБОСНОВАНИЕ

В Российской Федерации государственная политика в сфере вакцинопрофилактики определяется в соответствии со Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, разработанной и утвержденной Минздравом России в сентябре 2020 г. [1]. Стратегия призвана обеспечить доступность, качество, эффективность и безопасность иммунопрофилактики населения страны с целью предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных и иных болезней, управляемых средствами специфической профилактики. Одним из показателей реализации Стратегии является достижение 95% охвата детей законченной вакцинацией против дифтерии, гепатита В, кори и краснухи в декретированные документом сроки (12 и 24 мес). Для оценки привитости (доля детей, полностью привитых против инфекции) в субъектах Российской Федерации и в целом по стране используется федеральная форма статистического наблюдения (ФСН) № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» [2]. Согласно данным ФСН № 6, на протяжении многих лет своевременность вакцинации в декретированные формой сроки в большинстве субъектов составляет ⩾ 95% против гепатита В [3], дифтерии, коклюша, полиомиелита [4], кори [5], краснухи [6], эпидемического паротита [7].

Ранее мы представили результаты исследования вакцинального анамнеза детей в возрасте 2–5 лет (2015–2017 г.р.), прикрепленных к амбулаторно-поликлиническим учреждениям в 18 субъектах Российской Федерации [8]. Своевременность вакцинации детей в декретированные ФСН № 6 сроки (в возрасте 30 сут, 12 и 24 мес) против инфекций, включенных в национальный календарь профилактических прививок (НКПП, версия 2014 г.), а также своевременность вакцинации в сроки, декретированные НКПП, оценивали по данным карт профилактических прививок (форма № 063/у). Установлено, что привитость детей ⩾ 95% против большинства инфекций по данным ФСН № 6 за 2016–2019 гг. была достигнута значительно позднее декретированных сроков в большинстве субъектов Российской Федерации. Своевременность вакцинации детей в декретированные ФСН № 6 сроки варьировала от 17% (для пневмококковой инфекции к возрасту 24 мес в Якутии) до > 90% для кори, краснухи и эпидемического паротита в большинстве регионов (кроме Якутии, в которой привитость детей к возрасту 24 мес была < 85%). Результаты исследования были обсуждены с представителями региональных органов исполнительной власти и главными внештатными специалистами педиатрами в пилотных субъектах Российской Федерации на совместных совещаниях, посвященных вопросам повышения качества оказания медицинской помощи детям. Регионам предложено разработать дорожную карту для повышения контроля за проведением рутинной вакцинации детей, а также выявления и устранения факторов, препятствующих достижению минимально достаточного уровня привитости и своевременности вакцинации детей раннего возраста. В этой связи актуальным является проведение мониторинга иммунизации детского населения в субъектах Российской Федерации, особенно в тех, где показатели доли детей, завершивших вакцинацию, по последним данным, были самыми низкими. Начало мони-

Radima A. Mukozheva[1], Tatyana V. Kulichenko[1], Liudmila Yu. Semavina[2], Vera I. Bosikova[3], Alexandra V. Uarova[4]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2] Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation
[3] Yakutsk Republic Medical Information-Analytical Center, Yakutsk, Russian Federation
[4] Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) Yakutsk, Russian Federation

Dynamics of Timely Vaccination Among Tender-Age Infants in two Subjects of Russian Federation with the Lowest Immunization Coverage in 2020: Serial Cross-Sectional Study[1]

Background. *It was revealed in 2020 that immunization of children in decreed times in several subjects of Russian Federation was below the standard level. Therefore, monitoring of timely vaccination in children of these regions was relevant.* ***Objective. The aim of the study is to*** *evaluate changes in the timeliness of vaccination in children of two subjects of Russian Federation with low immunization rates according to 2020 data.* ***Methods.*** *Immunization of children born in 2015–2017 and 2020–2022 were studied according to the form of federal statistical monitoring (FFSM) No. 6 and vaccination record cards (form No. 063/y) obtained from children's polyclinics of the Republic of Bashkortostan (two in 2020 and three in 2023) and the Republic of Sakha (Yakutia) (two in 2020 and four in 2023). The vaccination timeliness among children against infections from the national immunization schedule (NIS) list was determined. The timeliness of vaccination was evaluated by the proportion of children who received the required number of vaccine doses against each of the infection from the NIS list by the decreed age among all persons of the decreed age.* ***Results.*** *Data from 998 records was analyzed. The increase in timely vaccination against all vaccine-controlled infections in children was revealed. The proportion of children vaccinated according to the NIS has increased by 1.5–4 times. Timely vaccination of ⩾ 95% children in the decreed age (by FFSM No. 6) was achieved in the Republic of Sakha (Yakutia) against tuberculosis, hepatitis B, measles, rubella, and mumps, and in the Republic of Bashkortostan against measles, rubella, and mumps. The increase in the multivalent vaccines' usage and simultaneous administration of several vaccines has been discovered.* ***Conclusion.*** *Monitoring the level of documented immunization and timely vaccination in children allows effectively control routine immunization quality. Implementation of multivalent vaccines and simultaneous administration of several vaccines in routine immunization provides radical change in the vaccination rate in pediatric population.*

Keywords: *preventive vaccination, immunization, immunization coverage, timely vaccination, immunization schedule, multivalent vaccines, children*

For citation: Mukozheva Radima A., Kulichenko Tatyana V., Semavina Liudmila Yu., Bosikova Vera I., Uarova Alexandra V. Dynamics of Timely Vaccination Among Tender-Age Infants in two Subjects of Russian Federation with the Lowest Immunization Coverage in 2020: Serial Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(2):84–95. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2748

[1] Data on the vaccination timeliness among children born in 2015–2017 were presented in the study published earlier: Mukozheva R.A. et al. Analysis of Vaccination of Children and Its Timing Against Infections from the National Immunization Schedule in the Volga and Far Eastern Federal Districts of Russian Federation: Cross-Sectional Study // Current Pediatrics. 2021;20(4):282–291. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284.

торинга начиная с 2020 г. актуально еще и по причине ограничений, связанных с пандемией COVID-19. Хотя, по некоторым данным, вакцинация детей в этот период была выполнена согласно НКПП в обычном объеме [9, 10].

Цель исследования

Изучить изменение своевременности вакцинации детского населения в двух субъектах Российской Федерации с низкими показателями иммунизации по данным 2020 г.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сериальное одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено при проведении выездных организационно-методических мероприятий по повышению качества медицинской помощи детям в субъектах Российской Федерации. Указанные мероприятия осуществлялись в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) и внедрение медицинских инновационных технологий» [11]. В этом проекте с 2020 г. НМИЦ по профилю «педиатрия» РНИМУ им. Н.И. Пирогова курирует Приволжский и Дальневосточный федеральные округа. Согласно результатам ранее опубликованного исследования вакцинального анамнеза детей 2015–2017 г.р. в 18 субъектах Российской Федерации [8], самые низкие показатели привитости и своевременности вакцинации были отмечены в Республике Башкортостан (против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и пневмококковой инфекции) и Республике Саха (Якутии) (против всех инфекций, кроме туберкулеза). На этом основании указанные республики были выбраны для мониторинга показателей иммунизации.

В исследовании приняли участие медицинские учреждения указанных выше субъектов, в которых эксперты НМИЦ работали во время выездов в рамках федерального проекта (1 выезд в субъект в год). В 2020 г. была проанализирована медицинская документация из четырех детских поликлиник, по две в г. Уфе (поликлиники № 2 и 6) и г. Якутске (поликлиника при городской больнице № 3 и при Медицинском центре г. Якутска). В 2023 г. изучали медицинскую документацию семи детских поликлиник, трех — в г. Уфе (поликлиники № 2, 5 и 6), двух — в г. Якутске (поликлиники при городской больнице № 3 и при Медицинском центре г. Якутска), по одной — в с. Майя (при Мегино-Кангаласской центральной районной больнице) и с. Намцы (при Намской центральной районной больнице); последние два населенных пункта расположены в Республике Саха (Якутии). Выбор поликлиник для посещения экспертами НМИЦ и, соответственно, включения в исследование выполнен из числа поликлиник, приобретших новое оборудование в рамках проекта модернизации первичного звена здравоохранения [12], а из числа последних — поликлиники с удобным расположением (например, вблизи стационара, если поликлиника городская, если сельская — ближайшая к городу).

Источники данных

Привитость детей изучали по данным ФСН № 6 [2] и карт профилактических прививок (форма № 063/у). Необходимость использования последних была продиктована результатами ранее опубликованного исследования [8], согласно которому показатели вакцинации детей по данным первичной медицинской документации в амбулаторном звене существенно ниже нормативного уровня (≥ 95%), представленного в ФСН № 6 [2]. Бумажные копии карт профилактических прививок эксперты НМИЦ запрашивали через региональный Минздрав у руководителей каждой из вышеперечисленных медицинских организаций в количестве не менее 50 штук, по 5–10 карт с различных педиатрических участков.

Из медицинской документации извлекали и переносили в электронную базу данных следующие сведения: дата рождения ребенка, даты вакцинации против каждой инфекции из перечня НКПП, названия вакцинальных препаратов и их серии. Сбор сведений о документированной привитости детей, прикрепленных к участвующим в исследовании учреждениям, выполнен в период с августа по сентябрь 2020 г. (для когорты детей 2015–2017 г.р.) и в июне 2023 г. (для когорты детей 2020–2022 г.р.). Данные, внесенные в электронную базу, на наличие ошибок не проверяли.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали данные детей, рожденных в 2015–2017 и 2020–2022 гг. Возраст детей первой когорты (2015–2017 г.р.) был определен таким образом, чтобы во всех случаях можно было определить своевременность вакцинации к 2-летнему сроку жизни. Для когорты 2020–2022 г.р. планировали включить в исследование данные тех, кто родился до конца первого полугодия 2022 г. Таким образом предполагали оценить своевременность вакцинации для всех детей этой когорты как минимум к возрасту 12 мес. Однако при сборе данных в исследование по ошибке были включены сведения о вакцинации детей (n = 14) в возрасте до года. В этой связи было принято решение использовать указанные данные для анализа своевременности вакцинации в возрасте до 12 мес.

Критерии невключения

Не запланированы.

Критерии исключения

Из анализа были исключены карты профилактических прививок, не содержащие сведений или содержащие неразличимые на предоставленной бумажной копии формы № 063/у сведения о дате рождения ребенка. Также из анализа исключали карты, в которых дата введения вакцины была указана неверно (на год или месяцы ранее возможной даты вакцинации) или неразличима на ксерокопии.

Целевые показатели исследования

Основные показатели

Определяли своевременность вакцинации детей против инфекций из перечня НКПП (версия 2021 г. [13]): туберкулеза, гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита и пневмококковой инфекции. Своевременность вакцинации оценивали по доле детей, получивших необходимое количество доз вакцины против каждой из указанных инфекций к декретированному возрасту среди всех лиц декретированного возраста (согласно [14]). Последний определяли согласно ФСН № 6 [2] и НКПП [13] (табл. 1).

Дополнительные показатели

Определяли возраст достижения 95% охвата вакцинацией. Кроме того, изучали частоту применения комбинированных вакцин, а также одновременного введения нескольких вакцин. Сопоставили полученные погодовые показатели с показателями своевременности вакцина-

Таблица 1. Декретированный возраст согласно ФСН № 6 и НКПП, учитываемый для определения своевременности вакцинации детей
Table 1. Decreed age according to FFSM No. 6 and NIS considered for determining the timely vaccination among children

Инфекции (согласно НКПП [12])	Декретированный возраст вакцинации	
	согласно ФСН № 6	согласно НКПП
Туберкулез	30 сут	3–7 сут
Гепатит В	12 мес (V3)	V1 — 1 сут V3 — 6 мес
Дифтерия/столбняк	12 мес (V3)	V1 — 3 мес V3 — 6 мес
Коклюш	12 мес (V3)	V1 — 3 мес V3 — 6 мес
Пневмококковая инфекция	12 мес (V2)	V1 — 2 мес V2 — 4,5 мес
Полиомиелит	12 мес (V3)	V1 — 3 мес V3 — 6 мес
Дифтерия/столбняк RV1	24 мес	18 мес
Коклюш RV1	24 мес	18 мес
Корь	24 мес	12 мес
Краснуха	24 мес	12 мес
Эпидемический паротит	24 мес	12 мес
Пневмококковая инфекция RV	24 мес	15 мес
Полиомиелит RV1	24 мес	18 мес

Примечание. ФСН — форма статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» [2]; НКПП — национальный календарь профилактических прививок, утвержденный приказом Минздрава России № 1122н [13]; RV — ревакцинация (RV1 — первая ревакцинация), V1–3 — первая, вторая, третья вакцинация.

Note. FFSM (ФСН) — form of federal statistical monitoring No. 6 «Data on children and adults population vaccinated against infectious diseases» [2]; NIS (НКПП) — national immunization schedule approved by order of the Ministry of Health of Russian Federation No. 1122н [13]; RV — revaccination (RV1 — first revaccination), V1–3 — first, second, third vaccination.

ции детей против коклюша, дифтерии, столбняка и пневмококковой инфекции в декретированные ФСН № 6 сроки. Для регистрации случаев использования комбинированных вакцин из карт профилактических прививок извлекали сведения о названиях препаратов. Применение комбинированной вакцины констатировали и в случаях, когда название вакцинного препарата не было указано, но совпадала серия вакцин, использованных против разных инфекций. При введении в один день вакцинных препаратов с разными названиями и/или сериями регистрировали одновременное введение нескольких вакцин.

Статистические процедуры

Расчет размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили), а также минимальных и максимальных значений (*min-max*). Частота событий по основным показателям исследования представлена с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение частотных показателей в независимых группах выполнено с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Описание возраста достижения целевого уровня вакцинации (возраст, при котором было привито 95% детей с учетом цензурирования) выполнено с помощью метода Каплана – Майера с указанием среднего значения возраста и 95% ДИ. На кривой Каплана – Майера это возраст, соответствующий достижению 95% вероятности (частоте) события. Цензурированием считали отсутствие указания в карте профилактических прививок на выполненную прививку против инфекции из перечня НКПП (BCG против туберкулеза, V3 против гепатита В, КДС и полиовируса, V2 против пневмококковой инфекции, а также RV против КДС, полиомиелита, пневмококковой инфекции и вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита) в период наблюдения за ребенком (с момента рождения до даты ксерокопирования его карты). Анализ выполнен с использованием пакета статистических программ R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Этическая экспертиза

Предыдущее исследование (изучение результатов вакцинации в когорте детей 2015–2017 г.р. [8]) было одобрено Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 203 от 21 декабря 2020 г.). Протокол настоящего исследования в этическом комитете не рассматривали. Этическая экспертиза протокола не проведена по причине использования в исследовании обезличенных копий карт профилактических прививок детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Всего в 2020 и 2023 гг. в амбулаторно-поликлинических учреждениях Республики Башкортостан и Республики Саха (Якутии) были собраны копии 1023 карт профилакти-

ческих прививок детей, 25 (2,4%) карт были исключены из анализа по причине отсутствия сведений о дате рождения. Соответственно, в анализ включены сведения о документированной привитости 998 детей. Для исследования своевременности вакцинации детей 2015–2017 г.р. были проанализированы карты профилактических прививок 227 детей из Республики Башкортостан и 295 детей из Республики Саха (Якутии). Все дети на момент проведения «среза» (копирования карт профилактических прививок) были старше 24 мес, таким образом, нам был известен вакцинальный статус в соответствующие ФСН № 6 и НКПП декретированные сроки для всех детей. Возрастная структура детей в когорте 2020–2022 г.р. была менее однородной. На момент «среза» выборку из Республики Башкортостан составили данные 217 детей, из них 4 ребенка в возрасте 6–11 мес, 213 детей — в возрасте ⩾ 12 мес, в том числе 188 детей — ⩾ 15 мес, 149 — ⩾ 18 мес, 118 — ⩾ 24 мес. Выборку из Республики Саха (Якутии) составили данные 259 детей, из них 10 детей в возрасте 6–11 мес, 249 детей — ⩾ 12 мес, в том числе 220 детей — ⩾ 15 мес, 182 — ⩾ 18 мес, 153 — ⩾ 24 мес.

Основные результаты исследования

Своевременность вакцинации детей согласно ФСН № 6

Сравнительный анализ своевременности вакцинации детей 2015–2017 и 2020–2022 г.р. к возрасту, декретированному ФСН № 6, продемонстрировал положительную динамику показателя для большинства вакциноуправляемых инфекций, кроме краснухи, кори и эпидемического паротита в Республике Башкортостан, где доля вакцинированных против этих инфекций к возрасту 24 мес была > 95% как в первой, так и во второй когортах, и туберкулеза в обоих регионах (табл. 2). В Республике Саха (Якутии) в группе детей 2020–2022 г.р. отмечен достаточно высокий уровень своевременности вакцинации (⩾ 95%) против туберкулеза, гепатита В, кори, краснухи и эпидемического паротита.

Своевременность вакцинации согласно НКПП

Анализ своевременности вакцинации в возрасте, декретированном НКПП, показал значительный рост

Таблица 2. Своевременность вакцинации детей согласно ФСН № 6
Table 2. The timeliness of vaccination in children according to FFSM No. 6

Инфекции	Декретированный возраст	Когорта, г.р.	Республика Башкортостан*			Республика Саха (Якутия)*		
			Абс.	% (95% ДИ)	*p*	Абс.	% (95% ДИ)	*p*
Туберкулез	30 сут	2015–2017	195/227	85,9 (81,4–90,4)	0,621	268/295	90,8 (87,0–93,6)	0,093
		2020–2022	189/216	87,5 (82,4–91,3)		245/259	94,6 (91,1–96,8)	
Гепатит В	12 мес	2015–2017	91/226	40,3 (33,9–46,7)	< 0,001	226/294	76,9 (72,1–81,7)	< 0,001
		2020–2022	167/213	78,4 (72,9–83,9)		242/249	97,2 (95,1–99,2)	
КДС**	12 мес	2015–2017	111/227	48,9 (42,5–55,4)	< 0,001	189/295	64,1 (58,4–69,3)	< 0,001
		2020–2022	187/213	87,8 (83,4–92,2)		225/249	90,4 (86,7–94,0)	
КДС RV1**	24 мес	2015–2017	83/224	37,1 (30,7–43,4)	< 0,001	92/294	31,3 (26,0–36,6)	< 0,001
		2020–2022	94/118	79,7 (71,5–85,9)		103/153	67,3 (59,5–74,2)	
Полиомиелит	12 мес	2015–2017	148/227	65,2 (58,8–71,1)	< 0,001	179/294	60,9 (55,3–66,5)	< 0,001
		2020–2022	194/212	91,5 (87,8–95,3)		228/249	91,6 (88,1–95,0)	
Полиомиелит RV1	24 мес	2015–2017	159/226	70,4 (64,4–76,3)	< 0,001	121/292	41,4 (35,8–47,1)	< 0,001
		2020–2022	103/118	87,3 (80,1–92,1)		109/152	71,7 (64,6–78,9)	
Пневмококковая инфекция	12 мес	2015–2017	107/227	47,1 (40,7–53,6)	< 0,001	110/295	37,3 (32,0–42,9)	< 0,001
		2020–2022	176/213	82,6 (77,0–87,1)		168/249	67,5 (61,4–73,0)	
Пневмококковая инфекция RV	24 мес	2015–2017	77/227	33,9 (27,8–40,1)	< 0,001	55/295	18,6 (14,6–23,5)	< 0,001
		2020–2022	90/118	76,3 (67,8–83,0)		83/153	54,2 (46,3–61,9)	
Краснуха V1	24 мес	2015–2017	216/227	95,2 (91,5–97,3)	0,145	239/292	81,8 (77,4–86,3)	< 0,001
		2020–2022	116/118	98,3 (94,0–99,5)		145/153	94,8 (90,0–97,3)	
Корь, эпидемический паротит V1**	24 мес	2015–2017	216/226	95,6 (92,9–98,3)	0,075	244/291	83,8 (79,6–88,1)	< 0,001
		2020–2022	116/118	98,3 (94,0–99,5)		146/153	95,4 (90,9–97,8)	

Примечание. <*> — здесь и в табл. 3: в некоторых картах профилактических прививок были указаны неверные даты рождения ребенка или введения вакцины (на год или месяцы ранее возможной даты рождения/вакцинации) или соответствующие даты невозможно было определить по причине низкого качества ксерокопий, такие данные не учитывали при расчете показателя своевременности вакцинации, в связи с чем общее количество проанализированных карт отличалось (было меньше) от количества карт, включенных в исследование. <**> — против указанных инфекций значения своевременности вакцинации были одинаковые, в связи с чем они были представлены одной строкой. RV — ревакцинация (RV1 — первая ревакцинация); КДС — коклюш, дифтерия, столбняк.

Note. <*> — here and in Table 3: some preventive vaccination records have shown incorrect dates of birth or vaccine administration (one year or months before the possible date of birth/vaccination) or the corresponding dates could not be determined due to the poor quality of photocopies; such data was not considered when calculating the vaccination timelines, therefore, total number of analyzed cards differed (was less) from the number of cards included in the study. <**> — the vaccination timeliness (against these infections) was the same, therefore, they were presented in one line. RV — revaccination (RV1 — first revaccination); DPT (КДС) — diphtheria, pertussis, tetanus.

показателя в когорте детей 2020–2022 г.р. в сравнении с детьми 2015–2017 г.р. в обоих регионах (табл. 3). Динамика своевременности вакцинации в обеих республиках была наиболее заметной в отношении первой дозы вакцины против пневмококковой инфекции в возрасте 2 мес, коклюша, столбняка, дифтерии и полиомиелита в возрасте 3 мес, а также против кори, краснухи, эпидемического паротита в возрасте 12 мес. В Башкортостане доля новорожденных, привитых против гепатита В в роддоме, увеличилась в 3 раза (до 63%).

Возраст достижения 95% охвата вакцинацией

Возраст достижения 95% охвата вакцинацией в когорте детей 2020–2022 г.р. снизился (в сравнении с когортой детей 2015–2017 г.р.) в обоих регионах в 2–10 раз для всех вакциноуправляемых инфекций и приблизился к декретированному Стратегией и ФСН № 6 (табл. 4).

Применение комбинированных вакцин и одновременная вакцинация от нескольких инфекций

Частота использования комбинированного препарата для V1–V3 против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита увеличилась в 2 раза (табл. 5). Кроме того, отмечено увеличение частоты одновременного введения нескольких вакцин, не входящих в одну комбинированную (см. табл. 5). В когорте детей 2022 г.р. 78% хотя бы один раз были одновременно привиты от гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и пневмо-

Таблица 3. Своевременность вакцинации детей согласно НКПП (версия 2021 г.)
Table 3. The timeliness of vaccination in children according to NIS (version of 2021)

Инфекции	Декретированный возраст	Когорта, г.р.	Республика Башкортостан			Республика Саха (Якутия)		
			Абс.	% (95% ДИ)	*p*	Абс.	% (95% ДИ)	*p*
Туберкулез	7 сут	2015–2017	189/227	83,3 (78,4–88,1)	0,913	259/295	87,8 (84,1–91,5)	0,420
		2020–2022	179/216	82,9 (77,8–87,9)		233/259	90,0 (86,3–93,6)	
Гепатит В V1	1 сут	2015–2017	47/227	20,7 (15,4–26,0)	< 0,001	273/294	92,9 (89,9–95,8)	0,059
		2020–2022	136/217	62,7 (56,2–69,1)		249/258	96,5 (94,3–98,80	
Гепатит В V3	6 мес	2015–2017	28/226	12,4 (8,1–16,7)	< 0,001	86/294	29,3 (24,1–34,5)	< 0,001
		2020–2022	57/217	26,3 (20,4–32,1)		133/259	51,4 (45,3–57,4)	
КДС V1	3 мес	2015–2017	39/227	17,2 (12,3–22,1)	< 0,001	131/292	44,9 (39,2–50,6)	< 0,001
		2020–2022	117/215	54,4 (57,8–61,1)		151/256	59,0 (53,0–65,0)	
КДС V3	6 мес	2015–2017	18/227	7,9 (4,4–11,4)	< 0,001	27/295	9,2 (5,9–12,4)	< 0,001
		2020–2022	46/216	21,3 (15,8–26,8)		76/259	29,3 (23,8–34,9)	
КДС RV	18 мес	2015–2017	6/224	2,7 (0,6–4,8)	0,004	11/294	3,7 (1,6–5,9)	< 0,001
		2020–2022	14/146	9,6 (4,8–14,4)		23/181	12,7 (7,9–17,6)	
Полиомиелит V1	3 мес	2015–2017	56/227	24,7 (19,1–30,3)	< 0,001	130/291	44,7 (39,0–50,4)	0,001
		2020–2022	118/215	54,9 (48,2–61,5)		151/256	59,0 (53,0–65,0)	
Полиомиелит V3	6 мес	2015–2017	19/227	8,4 (4,8–12,0)	< 0,001	30/294	10,2 (6,7–13,7)	< 0,001
		2020–2022	46/216	21,3 (15,8–26,8)		76/259	29,3 (23,8–34,9)	
Полиомиелит RV1	18 мес	2015–2017	58/226	25,7 (20,0–31,4)	0,072	30/292	10,3 (6,8–13,80	0,002
		2020–2022	26/147	17,7 (11,5–23,9)		37/180	20,6 (14,7–26,5)	
Корь, эпидемический паротит V1	12 мес	2015–2017	65/226	28,8 (22,9–34,7)	< 0,001	80/291	27,5 (22,4–32,6)	< 0,001
		2020–2022	122/212	57,5 (50,9–64,2)		126/247	51,0 (44,8–57,2)	
Краснуха V1	12 мес	2015–2017	68/227	30,0 (24,0–35,9)	< 0,001	75/292	25,7 (20,7–30,7)	< 0,001
		2020–2022	122/212	57,5 (50,9–64,2)		126/247	51,0 (44,8–57,2)	
Пневмококковая инфекция V1	2 мес	2015–2017	35/226	15,5 (10,8–20,2)	< 0,001	92/293	31,4 (26,1–36,7)	< 0,001
		2020–2022	94/216	43,5 (36,9–50,1)		135/257	52,5 (46,4–58,6)	
Пневмококковая инфекция V2	4,5 мес	2015–2017	25/227	11 (6,9–15,1)	< 0,001	32/292	11,0 (7,4–14,5)	< 0,001
		2020–2022	71/215	33 (26,7–39,3)		71/257	27,6 (22,2–33,1)	
Пневмококковая инфекция RV	15 мес	2015–2017	18/227	7,9 (4,4–11,4)	< 0,001	20/295	6,8 (3,9–9,6)	< 0,001
		2020–2022	64/185	34,6 (27,7–41,4)		45/216	20,8 (15,4–26,2)	

Примечание. RV — ревакцинация (RV1 — первая ревакцинация), V1–3 — первая, вторая, третья вакцинация, КДС — коклюш, дифтерия, столбняк.

Note. RV — revaccination (RV1 — first revaccination), V1–3 — first, second, third vaccination, DPT (КДС) — diphtheria, pertussis, tetanus.

Таблица 4. Возраст достижения 95% охвата вакцинацией
Table 4. Age of 95% immunization coverage

Инфекции	Возраст достижения 95% охвата вакцинацией, мес (95% ДИ)									
	Республика Башкортостан					Республика Саха (Якутия)				
	2015–2017 г.р.	*n*	2020–2022 г.р.	*n*	*p*	2015–2017 г.р.	*n*	2020–2022 г.р.	*n*	*p*
Туберкулез	6,0 (4,0; 14,9)	227	4,6 (2,4; н.о.)	216	0,672	12,1 (3,4; н.о.)	295	1,4 (0,3; 12,1)	259	0,048
Гепатит В V3	42,5 (38,4; н.о.)	226	23,0 (20,4; н.о.)	217	< 0,001	> 67 (54,7; н.о.)	294	10,4 (9,8; 13,2)	259	< 0,001
КДС V3	30,9 (29,8; 38,5)	227	14,7 (12,9; 18,2)	216	< 0,001	37,7 (32,2; н.о.)	295	14,8 (13,5; 17,5)	259	< 0,001
КДС RV	61,8 (47,3; н.о.)	224	30,8 (29,1; н.о.)	146	< 0,001	> 67*	294	31,1 (30,5; н.о.)	181	< 0,001
Полиомиелит V3	28,6 (23,6; 33,9)	227	15,5 (13,3; 18,7)	216	< 0,001	35,9 (29,3; н.о.)	294	14,8 (13,5; 17,5)	259	< 0,001
Полиомиелит RV1	39,1 (37,2; н.о.)	226	29,0 (26,1; н.о.)	147	< 0,001	> 67*	292	31,1 (30,4; н.о.)	180	< 0,001
Пневмококковая инфекция V2	> 68*	227	23,0 (17,9; н.о.)	215	< 0,001	> 67*	292	> 41*	257	< 0,001
Пневмококковая инфекция RV	> 68*	227	> 41*	185	< 0,001	> 67*	295	> 41*	216	< 0,001
Краснуха V1	24,3 (21,0; 29,1)	227	17,3 (16,3; 19,7)	212	< 0,001	> 67 (57,8; н.о.)	292	22,6 (18,1; 26,4)	247	< 0,001
Корь, эпидемический паротит V1	24,3 (21,0; 26,7)	226	17,3 (16,3; 19,7)	212	< 0,001	57,8 (39,6; н.о.)	291	22,6 (18,1; 26,4)	247	< 0,001

Примечание. <*> — значения 95% ДИ не рассчитаны, так как не достигнут 95% охват вакцинацией детей к максимальному возрасту в когорте (67 и 68 мес в когорте 2015–2017 г.р. и 41 мес в когорте 2020–2022 г.р.). КДС — коклюш, дифтерия, столбняк; н.о. — невозможно оценить.

Note. <*> — 95% CI values were not calculated as the 95% immunization coverage among children by maximum age in the cohort (67 and 68 months in the 2015–2017 cohort and 41 months in the 2020–2022 cohort) was not achieved. DPT (КДС) — diphtheria, pertussis, tetanus; N/a (н.о.) — not available.

Таблица 5. Частота использования комбинированных вакцин или одновременной иммунизации несколькими вакцинами
Table 5. Frequency of multivalent vaccines usage or simultaneous administration of several vaccines

Субъект РФ	Когорта, г.р.	КДС + полиомиелит для V1–3, абс. (%)	Хотя бы в одном случае вакцинации ребенка		
			Гепатит В + КДС, абс. (%)	КДС + полиомиелит + пневмококковая инфекция, абс. (%)	Гепатит В + КДС + полиомиелит + пневмококковая инфекция, абс. (%)
Республика Саха (Якутия)	2015–2017	140/295 (47,5)	208/295 (70,5)	94/295 (31,9)	70/295 (23,7)
	2020–2022	259/259 (100)	203/259 (78,4)	160/259 (61,6)	132/259 (51,0)
Республика Башкортостан	2015–2017	107/227 (47,1)	191/226 (84,5)*	49/227 (21,6)	41/226 (18,1)*
	2020–2022	214/227 (98,6)	171/217 (78,8)	142/227 (65,4)	119/217 (54,8)

Примечание. <*> — рассчитано для меньшего числа детей, так как в копии карты одного ребенка 2016 г.р. невозможно было разобрать запись о V3 против гепатита В по причине низкого качества ксерокопии. V1–3 — первая, вторая, третья вакцинация, РФ — Российская Федерация, КДС — коклюш, дифтерия, столбняк.

Note. <*> — calculated for a smaller number of children as copy of one child record, born in 2016, could not be read out on hepatitis B V3 due to the poor quality of the photocopy. V1–3 — first, second, third vaccination, RF — Russian Federation, DPT (КДС) — diphtheria, pertussis, tetanus.

кокковой инфекции, тогда как в когорте детей 2015 г.р. было отмечено лишь 17% подобных случаев.

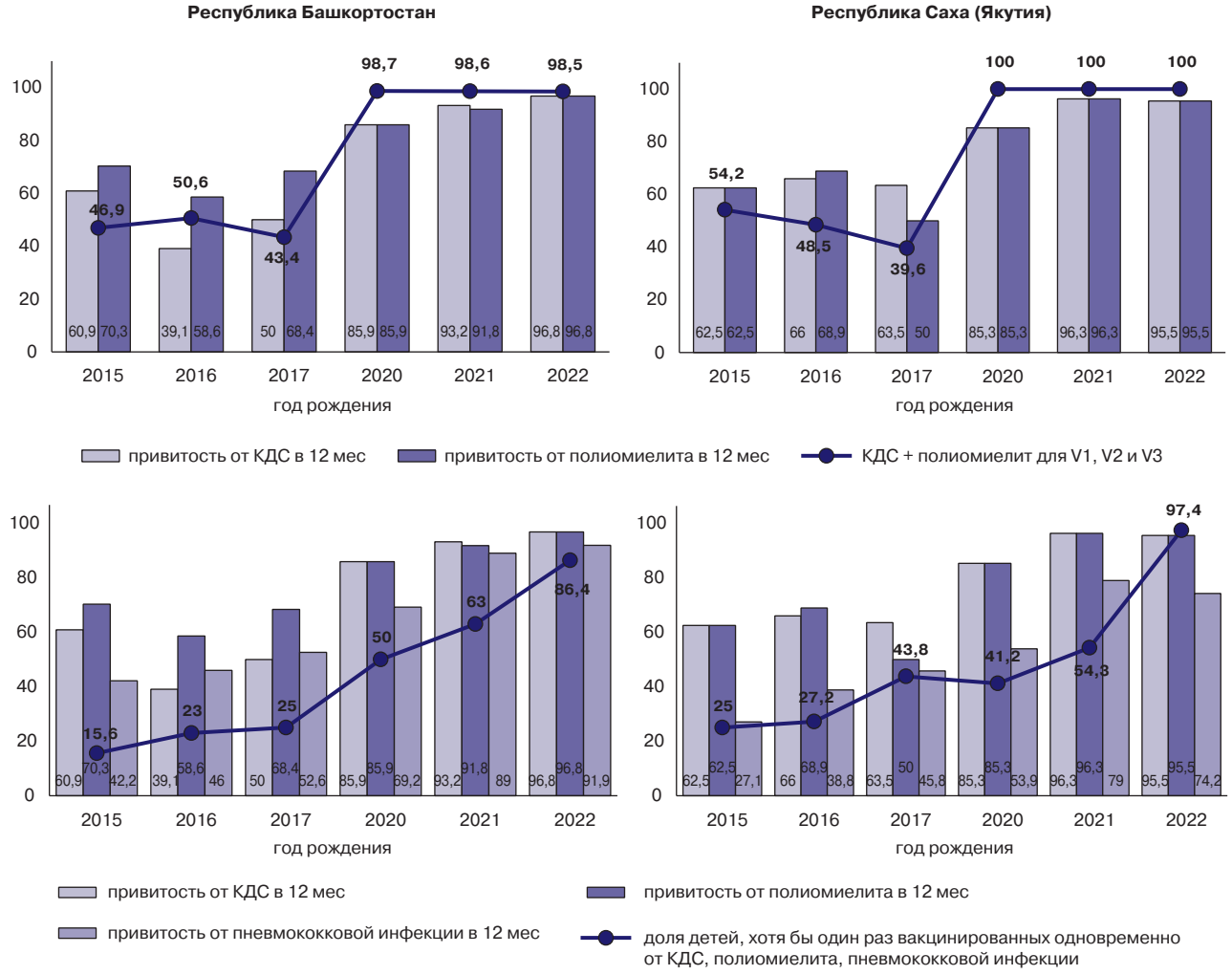
На фоне применения комбинированной пятивалентной, а также одновременного с ней введения пневмококковой вакцины удалось достичь существенного прироста уровня привитости детского населения (см. рисунок). Такая практика, очевидно, способствует более быстрому достижению 95% охвата вакцинацией детей раннего возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Отмечено повышение своевременности вакцинации детей к возрасту 12 и 24 мес по данным первичной медицинской документации (карты профилактических прививок). Своевременная вакцинация ⩾ 95% детей в декретированном ФСН № 6 возрасте достигнута в Республике Саха (Якутии) против туберкулеза, гепатита В, кори,

Рисунок. Своевременность вакцинации детей в зависимости от использования комбинированной пятивалентной вакцины или одновременного введения вакцины от пневмококка
Figure. Timely vaccination for children according to use of combined pentavalent vaccine or simultaneous administration of pneumococcal vaccine



краснухи и эпидемического паротита, в Республике Башкортостан — против кори, краснухи и эпидемического паротита. В группе детей 2020–2022 г.р. 95% охват вакцинацией против других инфекций НКПП (кроме туберкулеза) достигается значительно раньше, чем в группе детей 2015–2017 г.р. В то же время в обеих республиках менее 30% закончили базовую вакцинацию против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и пневмококковой инфекции в декретированные НКПП сроки. В Республике Башкортостан лишь две трети новорожденных вакцинированы в первые сутки жизни против гепатита В. Своевременно в декретированном НККП возрасте против кори, краснухи и эпидемического паротита вакцинированы немногим более половины детей в Республике Башкортостан и в Республике Саха (Якутии). Увеличение доли своевременно привитых детей наблюдается на фоне выраженного роста частоты использования многокомпонентных вакцин и одновременной иммунизации детей несколькими вакцинами.

Ограничения исследования

Репрезентативность выборок исследования (когорт с разным годом рождения) установить невозможно. Как следствие, экстраполяция полученных результатов на детские популяции изученных в исследовании субъектов Российской Федерации должна проводиться с осторожностью. Также невозможно оценить сопоставимость когорт, сформированных в разное время (дети 2015–2017 и 2020–2022 г.р.). Следовательно, результаты сравнения своевременности вакцинации в этих когортах и сделанные на этом основании выводы о динамике привитости в декретированные сроки не должны считаться окончательными.

Достоверность данных в предоставленных копиях медицинской документации оценить невозможно. Невозможно исключить вероятность приписок в картах профилактических прививок детей. Для объективизации оценок привитости наряду с изучением документированной вакцинации потребуется провести одновременное изучение напряженности иммунитета с помощью серологических исследований.

Интерпретация результатов исследования

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, указывают на значимое (многократное) увеличение показателей эффективности иммунизации (своевременности, охвата) детей раннего возраста против вакциноуправляемых инфекций в возрастной когорте детей

2020–2022 г.р. по сравнению с когортой 2015–2017 г.р. в двух пилотных регионах страны, чего не отмечалось по данным предыдущих исследований [8, 15]. В этой связи возникает вопрос о причинах столь заметного увеличения привитости детей в декретированные сроки. Можно предположить усиление контроля за вакцинопрофилактикой со стороны региональных органов здравоохранения в обоих пилотных регионах. Так, в Республике Саха (Якутии) после 2020 г. были внедрены дополнительные локальные меры контроля со стороны регионального Минздрава и администрации амбулаторно-поликлинических учреждений, о чем сообщили их представители. В Республике Башкортостан проводились информационно-просветительские мероприятия о значении и важности продолжения рутинной вакцинации в условиях пандемии, работа со СМИ и в социальных сетях. В последние годы опубликован ряд исследований и обзоров, отмечающих, что использование СМИ и социальных сетей для организации диалога, обучения и информирования о безопасности и эффективности вакцинации является важным для повышения доверия к вакцинам среди населения и решения проблемы нерешительности в отношении иммунизации [16–18]. Однако принципиально новые меры, нацеленные на повышение приверженности населения в отношении вакцинации, после 2017 г. в изученных субъектах Российской Федерации не принимали.

Можно предположить, что положительные изменения произошли в период пандемии в результате повышения внимания врачей и населения к рутинной профилактической вакцинации детей. Кроме того, благодаря ограничительным мерам, связанным с пандемией, самоизоляцией, соблюдением социальной дистанции, повышенному вниманию к дезинфекции рук и помещений, ношению масок наблюдалось снижение заболеваемости детей младшего возраста сезонными острыми респираторными и кишечными инфекциями, а также другими инфекциями, передающимися воздушно-капельным путем [19–21], которые до пандемии зачастую могли быть причиной достаточно длительных медицинских отводов от вакцинации. Возможна также положительная роль активизации работы прививочных кабинетов, направленной на догоняющую вакцинацию детей после приостановки плановой вакцинации из-за пандемии, что в совокупности позволило повысить показатели привитости к декретированным возрастам в 2020–2022 гг. в сравнении с показателями 2015–2017 гг.

Проведенное нами исследование не оставляет сомнений в эффективности применения комбинированных вакцин у детей, которое способствует уменьшению негативных переживаний из-за болевых ощущений от инъекций (как у детей, так и у их родителей), сокращению визитов в поликлинику и в то же время не приводит к росту частоты нежелательных явлений. Нами зафиксировано статистически значимое повышение частоты применения комбинированных вакцин и одновременной иммунизации детей несколькими препаратами, что, по нашему мнению, оказало наиболее существенное влияние на увеличение показателя своевременности вакцинации детей в исследованных субъектах Российской Федерации. Начиная с конца прошлого века многие страны начали переходить на использование 5–6-валентных вакцин с высокой иммуногенностью, хорошим профилем безопасности и переносимости [22, 23]. В результате комбинированные вакцины стали важным условием повышения охвата вакцинацией и соблюдения графика НКПП [24]. Многокомпонентные вакцины способствуют снижению тревожности родителей, связанной с несколькими инъекциями во время одного визита к врачу [25–27]. Сокращение количества инъекций имеет еще и дополнительные экономические преимущества, обусловленные снижением затрат на закупки, поставку и хранение большого количества различных вакцин, а также снижает количество посещений детьми врача и прививочных кабинетов, необходимых для завершения курса вакцинации [28].

Применение с 2009 г. в Австралии комбинированной вакцины DTPa-HBV-IPV/Hib (против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и *Haemophilus influenzae* type *b*) позволило достичь 94% привитости детей в возрасте 12 мес и в дальнейшем поддерживать этот уровень охвата вакцинацией [29]. В Италии эту вакцину начали применять с 2001 г., в результате чего к 2011 г. охват тремя дозами составлял более 95% [23]. В исследовании 2019 г., проведенном в г. Кирове, также отмечено что применение многокомпонентных вакцин позволило значимо увеличить долю своевременно привитых от коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и пневмококковой инфекции детей к возрасту 13 мес [30].

Результаты исследований иммунизации детей, проводимых в последние годы в различных городах и регионах России [15, 31, 32], а также нашего многоцентрового исследования 2020 г. [8] демонстрируют далекие от оптимальных и зачастую крайне низкие показатели привитости детей от вакциноуправляемых инфекций. Для повышения охвата вакцинацией и привитости населения требуется комплексный подход. Необходимо проведение информационных кампаний, направленных на повышение осведомленности о преимуществах вакцинации и просвещение населения, а также на развеивание мифов, возникающих на фоне высокой активности антипрививочного движения, которые могут влиять на процесс принятия решений о ранней иммунизации детей по графику НКПП [33, 34]. В ряде регионов важна деликатная работа с учетом социальных, культурных и религиозных убеждений населения.

Обеспечение доступа к актуальной информации и высокого уровня информированности врачей всех специальностей по вопросам вакцинопрофилактики также является необходимым условием принятия обоснованных решений о медицинских отводах и проведении догоняющей вакцинации. Хорошо информированные врачи могут предоставить исчерпывающую информацию о рисках и преимуществах иммунопрофилактики, что может помочь уменьшить нерешительность и тревожность в отношении вакцинации среди родителей.

Для повышения своевременности вакцинации важное значение имеет обеспечение вакцинами в необходимом количестве путем организации эффективной системы логистики и поставок вакцинных препаратов с учетом транспортной инфраструктуры и региональных особенностей их распределения по медицинским учреждениям для исключения возможности отсрочки вакцинации по причине отсутствия необходимой вакцины в медицинском учреждении. Вместе с тем, полезными представляются дальнейшая цифровизация здравоохранения и внедрение автоматизированного контроля качества в амбулаторно-поликлиническом звене, что также необходимо для обеспечения контроля со стороны администрации поликлиник и региональных органов управления здравоохранением за осуществлением вакцинации детей.

И в завершение необходимо отметить существенные различия показателей привитости по данным анализа карт профилактических прививок детей с информацией в формах ФСН № 6, выявленные в ходе наших исследований. Эти различия указывают на целесообразность регулярного мониторинга документированной привитости детского населения. Для возможности ежегодного контроля привитости как в регионах, так и в отдельных медицинских учреждениях и получения достоверной информации путем исследования сплошной выборки детей различных возрастов необходимо внедрение электронных карт единого образца, также содержащих информацию о причинах медицинских отводов или отказа от вакцинации, с возможностью выгрузки данных для независимого анализа показателей привитости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования в Республике Башкортостан и Республике Саха (Якутии) отмечена благоприятная тенденция к повышению привитости детей к возрасту 12 и 24 мес и своевременности вакцинации детей младшего возраста в рамках НКПП. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что анализ первичной медицинской документации (карт профилактических прививок) позволяет получить более достоверную информацию о современной практике рутинной вакцинации детей в сравнении с формальными данными форм ФСН № 6. Внедрение в практику позитивного опыта применения многокомпонентных вакцин и одновременной иммунизации несколькими вакцинами в рамках рутинной программы позволяет кардинально изменить уровень привитости детского населения и необходимо для практического достижения оптимального охвата вакцинацией наиболее уязвимой для вакциноуправляемых инфекций возрастной группы. Мониторинг уровня документированной привитости и сроков вакцинации детей позволяет эффективно контролировать качество рутинной иммунизации детей. В то же время с целью объективного анализа качества вакцинопрофилактики и определения реального уровня защиты детей от вакциноуправляемых инфекций необходимо проведение серологических исследований уровня напряженности поствакцинального иммунитета.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.А. Мукожева — сбор и статистическая обработка материала, анализ полученных результатов исследования, написание текста.

Т.В. Куличенко — планирование исследования, сбор материала, анализ полученных результатов, редактирование.

Л.Ю. Семавина — планирование исследования, сбор материала, анализ полученных результатов.

В.И. Босикова — планирование исследования, сбор материала, анализ полученных результатов.

А.В. Уарова — планирование исследования, сбор материала, анализ полученных результатов.

AUTHORS CONTRIBUTION

Radima A. Mukozheva — data collection and statistical processing, analysis of the research results, manuscript writing.

Tatyana V. Kulichenko — study planning, data collection, analysis of the obtained results, manuscript editing.

Liudmila Yu. Semavina — study planning, data collection, analysis of the obtained results.

Vera I. Bosikova — study planning, data collection, analysis of the obtained results.

Alexandra V. Uarova — study planning, data collection, analysis of the obtained results.

ORCID

Р.А. Мукожева
https://orcid.org/0000-0001-5787-3900
Т.В. Куличенко
https://orcid.org/0000-0002-7447-0625

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. [Strategy for the development of immunization of infectious diseases for the period up to 2035.* (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/news/strategiya-razvitiya-immunoprofilaktiki. Ссылка активна на 10.10.2023.
2. Форма федерального статистического наблюдения № 6 «*Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний*». [Federal statistical observation form No. 6 "*Svedeniya o kontingentakh detei i vzroslykh, privitykh protiv infektsionnykh zabolevanii*". (In Russ).] Доступно по: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=44&documentId=35836&from=similarforms. Ссылка активна на 20.04.2024.
3. ЕМИСС. *Охват иммунизации населения против вирусного гепатита В в декретированные сроки*. [Unified interdepartmental information and statistical system. *Coverage of immunization of the population against viral hepatitis B within the designated time frame*. (In Russ).] Доступно по: https://fedstat.ru/indicator/43817. Ссылка активна на 19.04.2023.
4. ЕМИСС. *Охват детей, привитых против инфекционных заболеваний*. [Unified interdepartmental information and statistical system. *Coverage of children vaccinated against infectious diseases*. (In Russ).] Доступно по: https://fedstat.ru/indicator/62459#. Ссылка активна на 19.04.2024.
5. ЕМИСС. *Охват иммунизацией населения против кори в декретированные сроки (с 2019 г.)*. [Unified interdepartmental information and statistical system. *Immunization coverage of the population against measles within the designated time frame (since 2019)*. (In Russ).] Доступно по: https://fedstat.ru/indicator/60473. Ссылка активна на 19.04.2024
6. ЕМИСС. *Охват иммунизацией населения против краснухи в декретированные сроки (с 2019 г.)*. [Unified interdepartmental information and statistical system. *Immunization coverage of the population against rubella within the prescribed time frame (since 2019)*. (In Russ).] Доступно по: https://fedstat.ru/indicator/60472. Ссылка активна на 19.04.2024.
7. ЕМИСС. *Охват иммунизацией населения против эпидемического паротита в декретированные сроки*. [Unified

interdepartmental information and statistical system. *Coverage of immunization of the population against mumps within the specified time frame*. (In Russ).] Доступно по: https://fedstat.ru/indicator/43808. Ссылка активна на 19.04.2024.

8. Мукожева Р.А., Куличенко Т.В., Вильчанская Т.В. и др. Анализ привитости и своевременности вакцинации детей против инфекций из перечня Национального календаря профилактических прививок в субъектах Приволжского и Дальневосточного федеральных округов Российской Федерации: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 282–291. — doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284 [Mukozheva RA, Kulichenko TV, Vilchanskaya TV, et al. Analysis of Vaccination of Children and its Timing Against Infections from the National Immunization Schedule in the Volga and Far Eastern Federal Districts of Russian Federation: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):282–291. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2284]

9. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Петровский Ф.И., Тандалова Л.П. Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2021. — Т. 4. — № 1. — С. 85–89. — doi: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-85-89 [Girina AA, Zaplatnikov AL, Petrovskiy FI, Tandalova LP. Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):85–89. doi: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-85-89]

10. Дмитриев А.В., Федина Н.В., Гудков Р.А. и др. Региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *РМЖ*. — 2021. — № 6. — С. 5–8. [Dmitriev AV, Fedina NV, Gudkov RA, et al. Regional aspects of vaccination in the era of the COVID-19 pandemics. *RMJ*. 2021;(6):5–8 (In Russ).]

11. Федеральный проект «*Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий*». [Federal project "*Razvitie seti natsional'nykh meditsinskikh issledovatel'skikh tsentrov i vnedrenie innovatsionnykh meditsinskikh tekhnologii*". (In Russ).] Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/nmits. Ссылка активна на 19.04.2024.

12. Федеральный проект «*Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации*». [Federal project *"Modernizatsiya pervichnogo zvena zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii"*. (In Russ).] Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/modernizatsiya-pervichnogo-zvena-zdravoohraneniya-rf. Ссылка активна на 19.04.2024.

13. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «*Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок*». [Order of the Ministry of Health of Russia dated December 6, 2021 No. 1122н "*Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok*". (In Russ).] Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070. Ссылка активна на 19.04.2024.

14. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины*: междисциплинарное учебное пособие для врачей / под ред. Н.И. Брико. — М.; 2019. [*Klinicheskaya epidemiologiya i osnovy dokazatel'noi meditsiny*: interdisciplinary textbook for doctors / Briko NI, ed. Moscow; 2019. (In Russ).]

15. Гринчик П.Р., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. и др. Сравнительный анализ показателей привитости и охвата иммунизацией детского населения на территории федеральных округов Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 6–19. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2351 [Grinchik PR, Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, et al. Comparative Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children of Russian Federation Federal Districts. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):6–19. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2351]

16. Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, Gunaratne K. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(11):2586–2593. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1780846

17. Hansen RK, Baiju N, Gabarron E. Social Media as an Effective Provider of Quality-Assured and Accurate Information to Increase Vaccine Rates: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2023;25:e50276. doi: https://doi.org/10.2196/50276

18. Li L, Wood CE, Kostkova P. Vaccine hesitancy and behavior change theory-based social media interventions: a systematic review. *Transl Behav Med*. 2022;12(2):243–272. doi: https://doi.org/10.1093/tbm/ibab148

19. Чернова Т.М., Иванов Д.О., Павлова Е.Б. и др. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса // *Детские инфекции.* — 2023. — Т. 22. — № 2. — С. 5–11. — doi: https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11 [Chernova TM, Ivanov DO, Pavlova EB, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023;22(2):5–11. (In Russ). doi: https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11]

20. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 4–15. — doi: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15 [Semenenko TA, Akimkin VG, Burtseva EI, et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15. (In Russ). doi: https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15]

21. Grochowska M, Ambrożej D, Wachnik A, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Pediatric Infections-A SingleCenter Retrospective Study. *Microorganisms*. 2022;10(1):178. doi: https://doi.org/10.3390/microorganisms10010178

22. Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(12):1113–1121. doi: https://doi.org/10.1097/00006454-199712000-00004

23. Baldo V, Bonanni P, Castro M, et al. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix™ hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(1):129–137. doi: https://doi.org/10.4161/hv.26269

24. Kurosky SK, Davis KL, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(11):2494–2502. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1362515

25. Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2132–2141. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1044180

26. Zepp F, Schmitt H-J, Cleerbout J, et al. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa™ (DTPa–HBV–IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(6):663–678. doi: https://doi.org/10.1586/erv.09.32

27. Dodd D. Benefits of combination vaccines: effective vaccination on a simplified schedule. *Am J Manag Care*. 2003;9(1 Suppl):S6–S12.

28. Ciarametaro M, Bradshaw SE, Guiglotto J, et al. Hidden efficiencies: making completion of the pediatric vaccine schedule more efficient for physicians. *Medicine*. 2015;94(4):e357. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000357

29. Bayliss J, Nissen M, Prakash D, et al. Control of vaccine preventable diseases in Australian infants: reviewing a decade of experience with DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Hum Vaccin*

Immunother. 2021;17(1):176–190. doi: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1764826
30. Суетина И.Г., Иллек Я.Ю., Хлебникова Н.В. и др. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 85–91. — doi: https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91 [Suetina IG, Illek YY, Khlebnikova NV, et al. The Problem of Timeliness of Young Children Vaccination and Ways to Solve It. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):85–91. (In Russ). doi: https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-85-91]
31. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Алыева М.Х. Своевременная иммунизация новорожденных как показатель качества оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 48–55. — doi: https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55 [Feldblium IV, Devyatkov MYu, Alyeva MH. Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):48–55. (In Russ). doi: https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55]
32. Гринчик П.Р., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. и др. Анализ показателей привитости и охвата иммунизацией в детских поликлиниках различных организационно-правовых форм собственности (муниципальная и частная): одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 95–104. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2406 [Grinchik PR, Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, et al. Analysis of Immunization and Immunization Coverage in Children's Outpatient Clinics of Any Type (Public or Private): Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(2):95–104. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2406]
33. *Тактика формирования приверженности вакцинопрофилактике:* практическое руководство / под ред. Н.И. Брико. — М.; 2020. [*Taktika formirovaniya priverzhennosti vaktsinoprofilaktike*: Practical guide. Briko NI, ed. Moscow; 2020. (In Russ).]
34. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Алыева М.Х. и др. Концепция риск-коммуникаций по обеспечению приверженности к вакцинации как необходимая составляющая стратегического развития иммунопрофилактики в России // *Общественное здоровье*. — 2021. — Т. 1. — № 1. — С. 32–43. — doi: https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43 [Briko NI, Feldblium IV, Alyeva MKh, et al. The concept of risk communications to ensure adherence to vaccination as a necessary component of the strategic development of immunoprophylaxis in Russia. *Public Health*. 2021;1(1):32–43. (In Russ). doi: https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43]

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

О.В. Бугун[1], Г.П. Богоносова[1, 3], Т.А. Астахова[1], Т.А. Баирова[1], Н.Н. Мартынович[2], Д.М. Барыкова[3], Т.Ю. Белькова[3], Ю.С. Ливадарова[3], Н.И. Сысоева[3]

[1] Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация
[2] НИКИ детства Минздрава Московской области, Мытищи, Российская Федерация
[3] Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у сибсов: два клинических случая

Контактная информация:
Богоносова Галина Петровна, аспирант отдела педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, врач-неонатолог детского хирургического отделения № 2 Ивано-Матренинской детской клинической больницы
Адрес: 664009, Иркутск, ул. Советская, 57, **тел.:** +7 (3952) 21-89-65, **e-mail:** us.galina@mail.ru
Статья поступила: 17.12.2023, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *Метилмалоновая ацидурия (ММА) — редкое заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ. Клиническая картина ММА полиморфна и вместе с тем сходна с проявлениями других нарушений обмена веществ. Для диагностики заболевания необходимы определение специфических метаболитов в биологических жидкостях, а также проведение молекулярно-генетического обследования. Своевременная диагностика во многом определяет эффективность лечения и, как следствие, прогноз развития ММА.* ***Описание клинических случаев.*** *У двух сибсов с ММА, вызванной недостаточностью метилмалонил-КоА-мутазы (OMIM #251000), выявлена дупликация chr6-49459106-T-TA: NM_000255.4c.360dupT (p.Lys121fs) в гомозиготном состоянии в экзоне 2 гена MMUT. У первого ребенка заболевание диагностировано на фоне развития метаболического криза, реализация которого привела к необратимым изменениям со стороны органов и систем и гибели. Диагноз у второго сибса был установлен антенатально, а терапия начата с первых суток жизни. За 5 мес наблюдения за пациентом отмечается благоприятное клиническое течение болезни.* ***Заключение.*** *Своевременная диагностика ММА (антенатальная или в ходе неонатального скрининга) является необходимым условием эффективного лечения и относительно благоприятного прогноза для жизни младенцев.*
Ключевые слова: *метилмалоновая ацидурия, органические ацидурии, наследственные болезни обмена веществ, клинический случай*

Для цитирования: Бугун О.В., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Баирова Т.А., Мартынович Н.Н., Барыкова Д.М., Белькова Т.Ю., Ливадарова Ю.С., Сысоева Н.И. Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у сибсов: два клинических случая. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):96–103. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

Olga V. Bugun[1], Galina P. Bogonosova[1, 3], Tatyana A. Astakhova[1], Tatyana A. Bairova[1], Natalya N. Martynovich[2], Darya M. Barycova[3], Tatyana Y. Belkova[3], Yuliya S. Livadarova[3], Nanalya I. Sysoeva[3]

[1] Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation
[2] Research and Clinical Institute for Children of the Ministry of Health of the Moscow region, Mytishchi, Russian Federation
[3] Ivano-Matreninsky Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Clinical Course of Methylmalonic Aciduria in Siblings: Two Clinical Cases

Background. *Methylmalonic aciduria (MMA) is a rare disease from the group of hereditary metabolic diseases. The MMA clinical picture is polymorphic and meanwhile similar to other metabolic disorders. Determination of specific metabolites in biological fluids and molecular genetic testing are crucial to diagnose this disease. Timely diagnosis mainly determines the treatment efficacy and, therefore, the prognosis of MMA development.* ***Clinical case description.*** *Two siblings with MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase deficiency (OMIM #251000) have shown duplication chr6-49459106-T-TA: NM_000255.4c.360dupT (p.Lys121fs) in homozygous state in exon 2 of the MMUT gene. The disease was diagnosed in the first child with underlying metabolic crisis that finally led to irreversible changes in organs and systems and lethal outcome. The diagnosis in the second child was established antenatally, thus, therapy was initiated from the first day of life. Favorable clinical course of the disease was observed during 5 months of follow-up.* ***Conclusion.*** *Timely MMA diagnosis (antenatal or during neonatal screening) is crucial for effective management and relatively favorable life prognosis for infants.*
Keywords: *methylmalonic aciduria, organic acidurias, hereditary metabolic diseases, clinical case*

For citation: Bugun Olga V., Bogonosova Galina P., Astakhova Tatyana A., Bairova Tatyana A., Martynovich Natalya N., Barycova Darya M., Belkova Tatyana Y., Livadarova Yuliya S., Sysoeva Nanalya I. Clinical Course of Methylmalonic Aciduria in Siblings: Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):96–103. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

ОБОСНОВАНИЕ

Метилмалоновая ацидурия (ММА) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, вызванное блокированием преобразования метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и последующим нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина [1]. Распространенность ММА в странах Западной Европы колеблется от 1 на 48 тыс. до 1 на 61 тыс. населения [2, 3]. В Российской Федерации частота заболевания не определена [2].

Выделяют B_{12}-резистентную (к терапии витамином) и B_{12}-чувствительную формы ММА, а также ММА с гомоцистинурией [4]. До 60% случаев болезни представляют собой B_{12}-резистентную форму ММА, вызванную полным или частичным дефицитом метилмалонил-КоА-мутазы (подтипы mut0 и mut– соответственно), которая кодируется геном *MMUT* (*6p21*) [5]. Описаны 3 варианта B_{12}-чувствительной формы ММА: *cblA*, *cblB* и дефицит метилмалонил-КоА-эпимеразы [4]. Наиболее часто среди B_{12}-чувствительных форм встречается вариант *cblA* (до 25% всех случаев ММА), вызванный недостаточностью кобаламина А в результате изменений в гене *MMAA* (*4q31*). Около 12% случаев B_{12}-чувствительной формы ММА приходится на вариант *cblB*, обусловленный недостаточностью кобаламина В в результате изменений в гене *MMAB* (*12q24*) [5]. ММА, вызванная дефицитом метилмалонил-КоА-эпимеразы, связана с изменениями в гене *MCEE* (*2p13.3*) и относится к редким формам ММА (частота заболевания не установлена) [4]. Крайне редко (частота не определена) развитие ММА обусловлено мутацией в гене *CD320* (*19p13*), который кодирует рецептор транскобаламина [6]. ММА с гомоцистинурией также включает 3 формы заболевания: *cblF* (вызвана изменениями гена *LMBRD*, *6q13*) [7], *cblD* (изменения гена *MMADHC*, *2q23.2*) [8] и *cblC* (изменения гена *MMACHC*, *1p34.1*) [2, 9]. Для всех форм ММА характерен аутосомно-рецессивный тип наследования [4].

По срокам появления клинических симптомов ММА различают неонатальную, младенческую и позднюю формы болезни [2]. Основными проявлениями для всех форм ММА являются признаки поражения нервной системы, интенсивность которых будет зависеть от сроков манифестации заболевания. Для неонатальных и младенческих форм характерны выраженное угнетение ЦНС вплоть до комы, судорожный и внутричерепной геморрагический синдромы [2]. Поздние формы имеют более мягкое течение, проявляются задержкой умственного и физического развития, судорогами, мышечной дистонией, двигательными расстройствами [10]. Следует учитывать, что пациенты с ММА не имеют патогномоничных симптомов, в связи с чем диагностика болезни без определения специфических лабораторных маркеров невозможна [2].

Для диагностики ММА необходимо проводить измерение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии [11]. С января 2023 г. в Российской Федерации внедряется расширенная программа скрининга новорожденных на 36 заболеваний, в том числе на ММА [12]. Для выполнения исследования используют образцы высушенной крови, взятые на стандартную карточку-фильтр № 903. Для ММА характерным является повышение концентрации пропионилкарнитина (С3) > 6,8 мкМ/л [4]. Однако в некоторых случаях при ММА концентрация С3 может быть в пределах референсных значений (< 6,8 мкМ/л) либо повышение С3 является ложноположительным. Так, при оценке только показателя С3 без учета соотношений ацилкарнитинов частота ложноположительных тестов достигала 0,03% от общего количества проведенных тестов, при этом ложноположительными были признаны 26% положительных тестов [13]. Ввиду этого для более точной диагностики ММА необходимо определять и соотношения ацилкарнитинов, наиболее значимым из которых является повышение соотношения С3/С2 > 0,22 [4]. Также рекомендуется определять соотношения С3/С0, С3/С16, С3/Gly или С3/Met [14]. Дифференциальную диагностику при подозрении на ММА проводят с пропионовой ацидурией и B_{12}-дефицитными состояниями, для которых также характерно повышение концентрации С3 [15].

После обнаружения повышенной концентрации С3 необходимо провести подтверждающую диагностику [2]. На первом этапе выполняется повторное определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови в межрегиональном медико-диагностическом центре [4]. В случае второго положительного результата биологический материал ребенка направляется в референс-центр для определения концентрации ацилкарнитинов и гомоцистеина в плазме крови, а также органических кислот в моче (метилмалоновая, 3-гидроксипропионовая, метиллимонная, 3-гидрокси-n-валериановая кислоты, метицитрат), повышение концентрации которых также указывает на наличие ММА [4]. Для подтверждения диагноза рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием мультигенных панелей для обнаружения изменений в генах *MMUT, MMAA, MMAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC и MMACHC* [2]. Если изменения генов этим методом не будут обнаружены, рекомендуется провести полноэкзомное секвенирование [2].

Основной принцип лечения ММА — ограничение потребления натурального белка с целью уменьшения поступления патогенетически значимых аминокислот за счет использования специализированных продуктов питания, которые не содержат в своем составе изолейцина, валина, метионина и треонина [4]. Кроме диеты лечение включает метаболическую терапию и витамины. В качестве метаболической терапии рекомендуется назначать карнитин и глицин для связывания пропионового радикала [5]. Цианокобаламин назначается при подтверждении B_{12}-зависимой формы ММА [2]. С целью подавления образования пропионатов под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты показаны курсы антибактериальной терапии препаратами метронидазол, амоксициллин или ко-тримоксазол [2]. При возникновении метаболического криза показана отмена белка, но не дольше чем на 48 ч [5]. В это время кормление ребенка проводится с использованием специализированных смесей, не содержащих изолейцина, метионина, треонина и валина, либо кормление отменяется и проводится инфузия глюкозо-солевых растворов в непрерывном режиме [5]. Как правило, метаболический криз сопровождается гипераммониемией, коррекция которой проводится с использованием препаратов, связывающих аммиак (карглумовая кислота, бензоат натрия); при отсутствии положительной динамики и высоких значениях аммония крови (выше 250 мкмоль/л) показано проведение гемодиализа или гемофильтрации [5]. У метаболически нестабильных пациентов (плохо контролируемые метаболические нарушения с частыми эпизодами метаболического криза, который проявляется резким ухудшением самочувствия, метаболическим

ацидозом, гипераммониемией [1]) показаны трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек [16]. Перспективным направлением лечения ММА является генная терапия [17].

К настоящему времени вопросы ведения пациентов с ММА требуют дальнейшего изучения, так как около 50% детей с ММА, выявленных в результате скрининга новорожденных, имеют клинические проявления болезни, в первую очередь в виде нарушения нервно-психического развития [18], при этом исход болезни у детей с одинаковыми патогенными вариантами генов может быть разным [18]. До 2023 г. в Российской Федерации диагностика ММА была возможна только при манифестации заболевания, что значительно ухудшало прогноз [19].

Клиническое течение ММА, диагностированной после манифестации заболевания, описано в нескольких российских работах [20–22]. Их основной целью было указать, как заподозрить болезнь. Внедрение расширенного неонатального скрининга на ММА изменило ситуацию. В настоящее время в большинстве случаев врач будет иметь дело с уже установленным диагнозом ММА. Вопрос трудности диагностики ушел на второй план. Вместе с тем актуальность приобрели вопросы, связанные с ранней диагностикой и лечением. Насколько раннее вмешательство меняет прогноз для болезни и жизни пациентов? Как меняются лабораторные показатели ММА на фоне лечения? В этой связи целью настоящей работы было представление клинико-лабораторной характеристики пациента с ММА первых месяцев жизни в случае превентивно начатой терапии в сравнении с течением заболевания (у сибса) в ситуации метаболического криза.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Родители детей по национальности таджики, маме на момент рождения первого ребенка 20 лет, отцу — 23 года. Оба родителя считают себя здоровыми. Состоят в кровнородственном браке, являются троюродными полусибсами: бабушка отца по матери и дед матери по отцу — дети одной матери в ее разных браках. Первая беременность наступила у матери в возрасте 19 лет и закончилась выкидышем на сроке 4–5 нед. До рождения первого ребенка медико-генетическое консультирование семьи не проводили, так как информация о родстве родителей не афишировалась.

О пациенте

Вторая беременность протекала с угрозой прерывания на ранних сроках, проводилась терапия прогестероном. Во второй половине беременности развились анемия легкой степени, цефалгический синдром, перманентное течение вегетососудистой дистонии, неоднократные острые респираторные инфекции. На учете в женской консультации мама состояла с 8 нед. Ультразвуковой скрининг проводили в декретированные сроки, патологии не выявлено. Роды оперативные в связи с тазовым предлежанием внутриутробного ребенка на сроке 39–40 нед. Родился мальчик, масса тела — 3070 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале APGAR — 6/8 баллов. Состояние после рождения среднетяжелое по причине перенесенной асфиксии в родах. Ребенок находился в детской палате, не требовал дополнительной дотации увлажненного кислорода, кормление проводилось из бутылочки адаптированной молочной смесью по физиологической потребности (в связи с нахождением матери ребенка в реанимации после оперативного родоразрешения).

Физикальная диагностика

На 2-е сут жизни отмечено вялое сосание ребенка, дополнительного обследования на этом этапе не проводили. На 3-и сут жизни зафиксирована отрицательная динамика в состоянии мальчика, вызванная угнетением центральной нервной системы и дыхательной недостаточностью. Отмечали вялость и мышечную гипотонию, резкое снижение двигательной активности, тахипноэ с частотой дыхания до 70/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Ребенок был переведен в отделение реанимации. Лабораторно на 3-и сут жизни отмечены лейкопения — 6,96 $\times$ 10^9/л (норма для данного возраста 9–21 $\times$ 10^9/л) без сдвига лейкоцитарный формулы влево (миелоциты — 0, юные — 0, палочкоядерные нейтрофилы — 2, сегментоядерные нейтрофилы — 56, моноциты — 6, лимфоциты — 36, эозинофилы — 0); гипогликемия — 2,99 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л); повышение концентрации С-реактивного белка до 8,33 мг/л (норма < 5 мг/л). По данным рентгенографии органов грудной клетки — картина инфильтративных изменений обоих легких.

Предварительный диагноз

Внутриутробная инфекция, неуточненное нарушение обмена веществ.

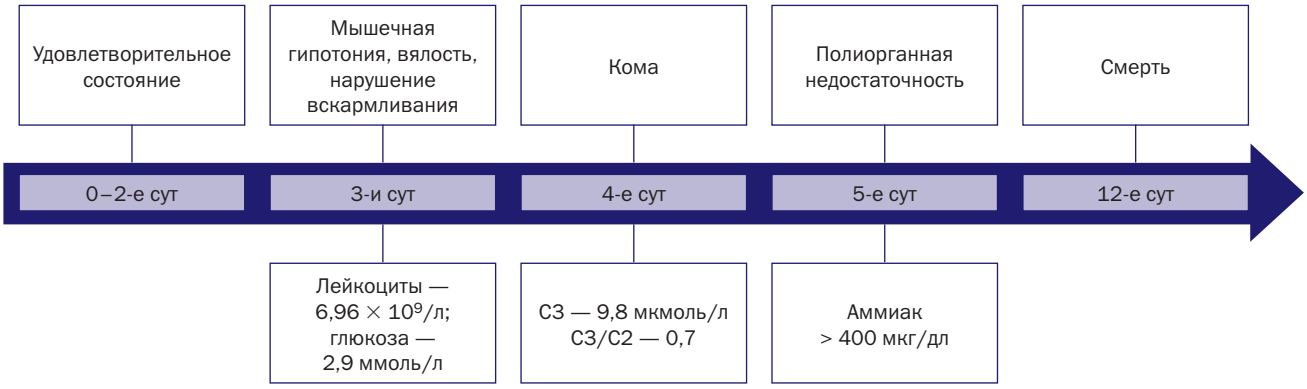
Динамика и исходы

На 3-и сут жизни начата неинвазивная вентиляция легких, отменена энтеральная нагрузка, парентеральное питание проводилось с уменьшением дозы белка до 1 г/кг/сут, назначен курс эмпирической комбинированной антибактериальной терапии препаратами ампициллин/сульбактам в сочетании с амикацином.

На 4-е сут жизни отмечено прогрессивное ухудшение состояния: угнетение сознания до комы, нарастание дыхательной недостаточности, реализация судорожного синдрома в форме миоклонических мультифокальных судорог. Ребенок переведен на аппарат искусственной вентиляции легких, начата противосудорожная терапия комбинацией мидозалам + фенобарбитал. Взят образец крови для тандемной масс-спектрометрии с целью определения содержания аминокислот и ацилкарнитинов.

К 5-м сут жизни констатировано дальнейшее ухудшение состояния ребенка, развился синдром полиорганной недостаточности — кома III, нарастание недостаточности дыхания и кровообращения. Лабораторно на 5-е сут прогрессирование лейкопении до 1,35 $\times$ 10^9/л без сдвига лейкоцитарный формулы влево. В биохимическом анализе крови гипергликемия — 7,45 ммоль/л, гипокалиемия — 2,84 ммоль/л (норма 3,6–6,1 ммоль/л), гипонатриемия — 128 ммоль/л (норма 132–147 ммоль/л), повышение концентрации мочевины до 11 ммоль/л (норма 1,5–7 ммоль/л) и креатинина до 176 мкмоль/л (норма 18–80 мкмоль/л), повышение активности аспартатаминотрансферазы до 246 Ед/л (норма 0–77 Ед/л) при нормальной активности аланинаминотрансферазы — 45 Ед/л (норма 0–54 Ед/л), повышение активности лактатдегидрогеназы до 1334 Ед/л (норма 0–451 Ед/л), повышение концентрации лактата до 7,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). В этот же день проведено трехкратное измерение концентрации аммиака в крови, на аммониметре зафиксирован уровень HI, что соответствует концентрации аммиака выше 400 мкг/дл (норма до 150 мкг/дл). Учитывая тяжесть состояния, высокую концентрацию аммиака, начат перитонеальный диализ в сочетании с применением аммиак-связывающих препаратов (перорально бензоат натрия 250 мг/кг/сут).

Рис. 1. Хронология основных событий, клинический пример № 1
Fig. 1. Key events, clinical case № 1



По данным тандемной масс-спектрометрии, полученным на 6-е сут жизни, выявлено повышение концентрации аланина до 950 мкмоль/л (норма 141–741 мкмоль/л), лейцина — 1598 мкмоль/л (норма 30–380 мкмоль/л), тирозина — 501 мкмоль/л (норма 10–300 мкмоль/л), валина — 1303 мкмоль/л (норма 35–360 мкмоль/л), глицина — 1088 мкмоль/л (норма 100–1060 мкмоль/л), пропионилкарнитина (C3) — 9,8 мкмоль/л (норма 0,2–6,8 мкмоль/л), C3/C2 — 0,7, снижение концентрации свободного карнитина (C0) до 2,7 мкмоль/л (норма 8–90 мкмоль/л). Анализ крови на аминокислоты и ацилкарнитины был выполнен на фоне интенсивного лечения, что затруднило интерпретацию полученных результатов, и не позволил выставить диагноз ММА, так как, помимо повышения концентрации C3, было выявлено и ложное повышение концентрации некоторых аминокислот. В этот же день на фоне лечения, включавшего перитонеальный диализ, отмечено снижение концентрации аммиака до 181 мкг/дл. В этой связи начаты энтеральное кормление смесью «Нутриген 14» (метилмалоновая и пропионовая ацидурия), кофакторная терапия цианокобаламином 1 мг/сут и карнитином 300 мг/кг/сут.

К 9-м сут жизни появились признаки отека головного мозга с критическим нарушением церебрального кровотока. К 11-м сут жизни завершена процедура перитонеального диализа в связи с прогрессированием ДВС-синдрома. На 12-е сут жизни отмечено критическое нарастание респираторных, гемодинамических, гематологических, метаболических нарушений, что повлекло за собой выраженное угнетение сердечной деятельности до асистолии. Проведен комплекс реанимационных мероприятий, без эффекта. Диагностирована биологическая смерть ребенка.

Окончательный диагноз ММА был установлен после гибели ребенка. Результат анализа мочи на органические кислоты получен постмортально. В моче резко повышены концентрации метилмалоновой кислоты — до 6292 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина) и в меньшей степени метилцитрата — до 72 ммоль/моль креатинина (норма 0–12 ммоль/моль креатинина).

При жизни ребенка образец его крови был отправлен для молекулярно-генетического исследования в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова (г. Москва). Методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ, по результатам которого в экзоне 2 гена *MMUT* выявлена нуклеотидная вставка *chr6-49426819-T-TA; NM_000255.4:c.360dupT* (*p.Lys121fs*) в гомозиготном состоянии. Также проведена ДНК-диагностика родителей; методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проанализирован экзон 2 гена *MMUT* с целю поиска мутации *c360dup* (*p.Lys121Ter*). У обоих родителей данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии.

Временная шкала

Хронология основных событий для клинического примера № 1 представлена на рис. 1.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Спустя 3 мес после гибели первого ребенка у женщины наступает очередная, 3-я, беременность. На учет в женскую консультацию пациентка встала на сроке 4–5 нед. В 8 нед констатирована угроза прерывания беременности, отслойка нормально расположенной плаценты, проводилось лечение дидрогестероном с положительным эффектом. В 12 нед гестации было проведено молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона с целью обнаружения ранее выявленной семейной мутации *c.360dupT* (*p.Lys121fs*) гена *MMUT*. В результате мутация выявлена в гомозиготном состоянии, что указывало на наличие ММА у внутриутробного ребенка. Родители приняли решение о сохранении беременности. Вторая половина беременности протекала без особенностей.

Физикальная диагностика

Роды программированные, на сроке 40–41 нед. Родился мальчик с массой тела 3390 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале APGAR 9/10 баллов. После рождения ребенок в сознании, мышечный тонус удовлетворительный, безусловные рефлексы новорожденного живые. Аммиак крови в 1-е сут жизни — 105 мкмоль/л (норма 64–110 мкмоль/л). Начато энтеральное кормление специализированной смесью для больных метилмалоновой ацидурией (Anamix infant MMA/PA, Nutricia) и адаптированной молочной смесью с содержанием белка 1,5 г/100 мл восстановленного продукта в соотношении смесей 1 : 1. На 2-е сут жизни зафиксировано повышение концентрации аммиака до 176 мкмоль/л, концентрации лактата — до 4,8 ммоль/л. В течение суток было сохранено кормление только лечебной смесью в сочетании с инфузией глюкозо-солевого раствора, начата дотация глицина в дозе 100 мг/кг/сут перо-

рально для усиления выведения токсического пропионилрадикала и бензоата натрия в дозе 250 мг/кг/сут перорально для связывания аммиака. На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня аммиака до 96 мкмоль/л, лактата — до 4,0 ммоль/л.

В первые дни жизни ребенку проведены лабораторные тесты, подтверждающие ММА. По результатам тандемной масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации С3 до 15,9 мкмоль/л (норма 0,13–6,8 мкмоль/л); повышение соотношения С3/С2 — 1,0 (норма < 0,22); повышение соотношения С3/С0 — 1,4 (норма < 0,185). При определении концентрации органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией выявлено повышение метилмалоновой кислоты до 1072 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина) и глутаровой кислоты — до 5,99 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина).

Предварительный диагноз

Метилмалоновая ацидурия.

Динамика и исходы

На 3-и сут жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных городской детской больницы, где наблюдался до достижения возраста 1,5 мес. При поступлении ребенок в сознании, кормление из бутылочки, обращает на себя внимание мышечная гипотония, по другим органам и системам — без особенностей. В день поступления возобновлено кормление адаптированной молочной смесью в объеме 1 : 1 с лечебной; объем питания увеличивали ежедневно до достижения уровня суммарного белка 2 г/кг/сут, на долю лечебной смеси приходилось 1,2 г/кг/сут. При такой белковой нагрузке концентрация аммиака в крови варьировала в пределах от 86 до 164 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л). Концентрация лактата повышалась ступенчато, со дня поступления и до 10-х сут жизни с 4,0 до 7,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). Значения других показателей кислотно-щелочного состояния были в пределах референсных значений: pH крови варьировал в диапазоне от 7,39 до 7,43 у.е. (норма 7,35–7,45), концентрация бикарбоната HCO3 — от 22 до 23 ммоль/л (норма 20–27 ммоль/л).

С 10-х сут жизни начата терапия карглумовой кислотой из расчета 50 мг/кг/сут с положительным эффектом — снижением концентрации лактата до 3,7 ммоль/л и последующей нормализацией до 2 ммоль/л.

В период госпитализации не удавалось добиться достаточного набора ребенком массы тела. В частности, транзиторная потеря массы тела от рождения составила 400 г (11,8%) на 3-и сут жизни, первоначальную массу ребенок восстановил на 25-е сут жизни, за 1-й мес прибавка массы тела составила 170 г. С 21-х сут жизни отмечено усиление срыгивания вплоть до рвоты фонтаном. На этом фоне зарегистрировано повышение концентрации аммиака в крови до 151 ммоль/л и лактата — до 5,1 ммоль/л. На 2-й нед жизни начата инфузионная терапия с применением глюкозо-солевого раствора, жиров и жирорастворимых витаминов, также проведена смена адаптированной молочной смеси на антирефлюксную формулу на основе картофельного крахмала. В течение всей госпитализации ребенок получал L-карнитин в дозе 100 мг/кг/сут в форме внутривенных инфузий с переходом на пероральный прием. Курс цианокобаламина (витамина B_{12}) в дозе 1 мг/кг/сут начат с 14-х сут жизни. При контрольном обследовании через 2 нед после начала терапии витамином B_{12} концентрация С3 составила 13 мкмоль/л.

С целью подтверждающей диагностики проведено молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного панельного секвенирования, в ходе которого в экзоне 2 гена *MMUT* выявлена дупликация *chr6-49459106-T-TA*; *NM_000255.4:c.360dupT* (*p.Lys121fs*) в гомозиготном состоянии. Эта мутация была обнаружена и у старшего сибса в гомозиготном состоянии, а также у родителей — в гетерозиготном.

Домой ребенок выписан в возрасте 1,5 мес. Прибавка массы тела к этому времени составила 300 г от первоначальной массы, длина тела увеличилась на 6 см. Общее состояние расценено при выписке как удовлетворительное. С энтеральной нагрузкой из бутылочки справляется, не срыгивает. На осмотре проявляет зрительное сосредоточение. По органам и системам — без особенностей.

В возрасте 2,5 мес ребенок госпитализирован в связи с гипертермическим синдромом (повышение температуры тела, беспокойство). В ходе проведенного обследования диагностирован острый пиелонефрит (в общем анализе мочи лейкоциты сплошь, эритроциты — 15–17 в поле зрения, белок — 1,6 г/л, бактерии ++++; в общем анализе крови лейкоцитоз — 16,7 $\times$ 10^9/л без сдвига лейкоцитарной формулы влево; по данным ультразвукового исследования — пиелоэктазия 5 мм с двух сторон). Концентрация аммиака в крови составила 72 ммоль/л (норма 21–50 ммоль/л), контроль кислотно-щелочного состояния не проведен по техническим причинам (неисправность оборудования). Помимо базового лечения, включающего диету с ограничением натурального белка, прием карглумовой кислоты, левокарнитина, глицина и цианокобаламина, в стационаре проводилась антибактериальная и инфузионная терапия глюкозо-солевым раствором. В течение недели удалось достигнуть нормализации показателей общего анализа мочи. Проведен контроль тандемной масс-спектрометрии: концентрация С3 повышена до 29,6 мкмоль/л, соотношение С3/С2 — 1,6; С3/С0 — 2,2; С3/МЕТ — 2,1 (норма < 0,45). Длительность госпитализации составила 2 нед. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, прибавка массы тела за период нахождения в стационаре составила 400 г.

В 4 мес жизни очередная госпитализация ребенка, связанная с обнаружением изменений в общем анализе мочи (лейкоциты в большом количестве). Повышения температуры тела и ухудшения самочувствия не отмечали. Масса тела ребенка к этому времени находился в пределах референсных значений и составлял 6020 г. Ребенок хорошо удерживает голову, следит взглядом за предметами, улыбается, гулит, берет игрушку, не переворачивается. На момент госпитализации концентрация аммиака — 94 ммоль/л, лактата — 3,6 ммоль/л. Обнаружена анемия средней степени тяжести микроцитарная гипохромная (гемоглобин — 88 г/л, эритроциты — 3,85 $\times$ 10^{12}/л, MCV — 68,6 фл; MCH — 22,8 пг); концентрация железа — 24,3 мкмоль/л (норма 6,4–28 мкмоль/л), ферритина — 196 мкг/л (норма 50–200 мкг/л). По данным контрольной тандемной масс-спектрометрии концентрация С3 — 13,2 мкмоль/л, соотношение С3/С2 — 1,2; С3/С0 — 1,1; С3/МЕТ — 0,8. Концентрация витамина B_{12} повышена до 6000 нг/мл (норма 187–883 нг/мл).

Суточный объем получаемого белка в возрасте 4 мес составил 2,4 г/кг/сут, из них 1,2 г/кг/сут приходилось на специализированную смесь для больных ММА и 1,2 г/кг/с —

на молочную смесь. Продолжен прием карнитина в дозе 100 мг/кг/сут, карглумовой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут и витамина B_{12} 1 мг 3 раза/нед. Терапия дополнена антибактериальным препаратом метронидазол из расчета 15 мг/кг/сут в течение 10 сут каждого месяца для подавления роста пропиогенной микрофлоры кишечника.

Последний осмотр ребенка проведен в возрасте 5,5 мес во время плановой госпитализации. К этому возрасту масса тела ребенка составила 7340 г (долженствующий 7390 г). Общее самочувствие удовлетворительное, ребенок на осмотре активен, эмоционален, гулит, переворачивается со спины на бок, на живот переворачивается с поддержкой. Концентрация аммиака в крови 94 мкмоль/л, лактата — 4,5 ммоль/л. Сохраняется анемия легкой степени гипохромная микроцитарная (гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — 5,2 × 10^{12}/л, MCV — 57 фл; MCH — 20 пг). Концентрация C3 в крови — 13,2 мкмоль/л, соотношение C3/C2 — 1,0; C3/C0 — 1,0; C3/MET — 0,8. Концентрация B_{12}, так же как и в возрасте 4 мес, повышена (> 6000 пг/мл), в связи с чем кратность его применения снижена до 2 раз в неделю. В остальном лечение продолжено без изменений.

Прогноз

Выздоровление при ММА невозможно. Прогноз для жизни определяется комплексом факторов, из которых управляемыми являются своевременность начала и приверженность пациента лечению. Своевременным считается лечение, начатое до манифестации заболевания [5]. Это возможно только при проведении скрининга клинически здоровых детей либо в ходе выполнения пренатальной диагностики в семьях с ранее выявленными случаями ММА. Вместе с тем показано, что при постановке диагноза ММА в результате неонатального скрининга только половина пациентов не имеет отклонений в нервно-психическом развитии; при начале лечения после манифестации количество данных пациентов снижается до 15% [18].

Следует учитывать, что метаболическая декомпенсация может развиться даже при соблюдении лечения на фоне стрессовых для организма ситуаций, таких как респираторные и бактериальные инфекции, травмы, операции, голод, повышенная физическая нагрузка [5]. О возможном кризовом течении заболевания, о факторах, его провоцирующих, и об основных симптомах начинающегося метаболического криза необходимо информировать родителей или иных лиц, осуществляющих уход за пациентом, акцентируя их внимание на недопущении либо быстрой коррекции метаболического криза как необходимом условии благоприятного исхода.

Важным направлением работы с семьями с отягощенным анамнезом по ММА является медико-генетическое консультирование. Это имеет значение как для выявления больных и здоровых носителей генетических мутаций в семье, так и для составления программы пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской пары. Супруги должны пройти молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций в генах *MMUT, MMAA, MMAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC*. У внутриутробного ребенка выявленные мутации определяются пренатально путем исследования ДНК ворсин хориона, клеток амниотической жидкости или плодной крови.

Временная шкала

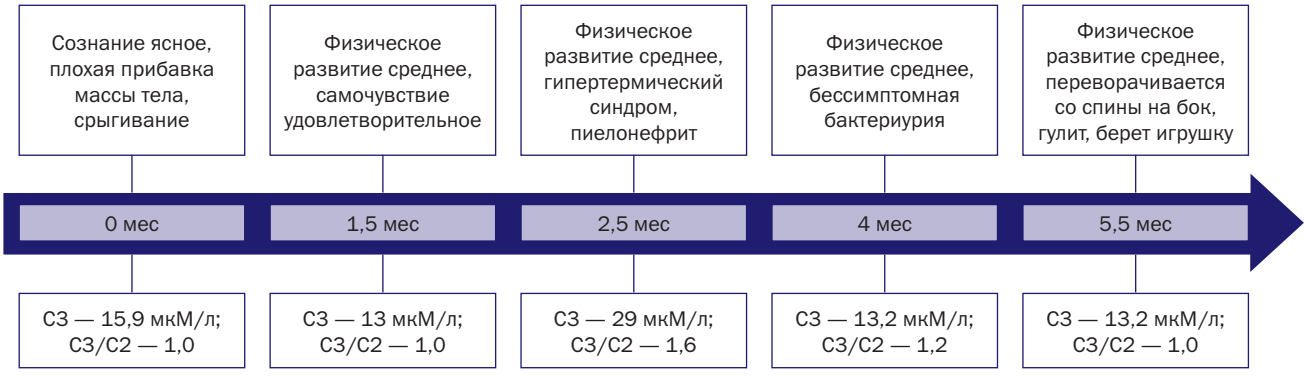
Хронология основных событий для клинического примера № 2 представлена на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ приведенных клинических случаев показал, что окно терапевтических возможностей у пациентов с ММА ограниченно. Отсутствие превентивно начатого лечения сразу после рождения может приводить к тяжелой метаболической декомпенсации и гибели ребенка [10]. Также следует учитывать, что некоторые соматические состояния (недоношенность, поражение печени) и проводимые лечебные мероприятия (парентеральное питание) могут влиять на концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов [23]. В этой связи забор крови для определения концентрации указанных соединений необходимо провести до начала терапии. Кроме того, у всех пациентов с подозрением на органическую ацидурию, включая ММА, необходимо выполнить анализ органических кислот в моче [10]. В случае с младшим сибсом мы показали, что превентивно начатое лечение оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, однако не приводит к нормализации профиля ацилкарнитинов [24].

Остается неясной связь между тяжестью состояния при ММА и концентрацией C3. Так, согласно данным, полученным при описании 20 пациентов с ММА, связь между концентрацией C3 и наличием неврологических нарушений отсутствует [4]. Вместе с тем нами показано, что у ребенка в клинически компенсированном состоянии концентрация C3 была выше в течение всего времени наблюдения в сравнении с более тяжелым пациентом. Кроме того, в качестве маркеров тяжести состояния при ММА можно использовать результаты динамического измерения концентрации неспецифических показателей метаболического статуса больных — лактата и аммиа-

Рис. 2. Хронология основных событий, клинический пример № 2
Fig. 2. Key events, clinical case № 2



ка [5]. Учитывая, что определение концентрации аммиака в капиллярной крови может быть выполнено с помощью портативного аммониметра, по нашему мнению, необходимо обеспечить детей с ММА аммониметрами и проводить обучение родителей их использованию. Такая поддержка позволит, как мы считаем, добиться лучшего метаболического контроля заболевания. Однако остается неясным, какие концентрации С3, лактата и аммиака следует считать допустимыми для пациентов с ММА и требуется ли уменьшение потребления натурального белка при удовлетворительном самочувствии пациента с целью полной нормализации лабораторных показателей.

В литературе представлено описание четырех случаев ММА с вариантами в локусе *c.360* гена *MMUT*, диагностированных при манифестации заболевания, во всех случаях в возрасте до 2 лет. Трое пациентов на момент их описания были живы, но имели неврологические нарушения, один ребенок умер от тяжелых неврологических осложнений и почечной недостаточности [25]. Считается, что более мягким течением отличается B_{12}-чувствительная форма ММА [5]. Вместе с тем установлено, что наряду с формой прогноз заболевания в значительной мере определяют метаболическая стабильность и отсутствие метаболических кризов [10]. Детям с частыми эпизодами метаболической декомпенсации на фоне проводимой метаболической и диетотерапии показаны трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек (в случае развития хронической почечной недостаточности) [16]. Перспективным направлением в лечении пациентов с ММА является генотерапия, которая сейчас находится на этапе разработки [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют, что пациенты с одинаковым патогенным вариантом в гомозиготном состоянии гена *MMUT* могут иметь разное клиническое течение болезни. Определяющим фактором является своевременность начала рекомендованного лечения, которое должно быть инициировано до возникновения метаболического криза и, соответственно, развития необратимых метаболических изменений. Проведение превентивной терапии с рождения возможно только в случае, если лабораторные маркеры заболевания известны раньше, чем появились его симптомы. Это реализуемо только при проведении скринингового определения необходимых метаболитов у клинически здоровых людей. Требуется дальнейшее совершенствование программы ведения пациентов с ММА с описанием допустимых лабораторных показателей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациентов получено информированное добровольное согласие на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 23.09.2023).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representative has signed informed voluntary consent on publication of their medical data (results of diagnosis, treatment, follow-up) for scientific purpose (signed on 23.09.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.В. Бугун — общий контроль и научное руководство планированием и проведением исследования.

Г.П. Богоносова — выработка концепции, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.

Т.А. Астахова — редакционная подготовка рукописи.

Т.А. Баирова — участие в исследовании (сбор данных, сбор и анализ образцов биологических тканей и жидкостей, лабораторные исследования, инструментальная диагностика).

Н.Н. Мартынович — общий контроль и научное руководство планированием и проведением исследования.

Д.М. Барыкова — ведение больных.

Т.Ю. Белькова — обеспечение реагентами, материалами, измерительными приборами, вычислительными ресурсами или другими инструментами анализа, привлечение пациентов, доставка лабораторных образцов.

Ю.С. Ливадарова — ведение больных.

Н.И. Сысоева — ведение больных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga V. Bugun — general control and scientific counselling over the study planning and conducting.

Galina P. Bogonosova — concept development, writing manuscript draft, manuscript editing.

Tatyana A. Astakhova — manuscript editing.

Tatyana A. Bairova — participation in the study (data collection, collection and analysis of biological tissue and fluids samples, laboratory and instrumental diagnostics).

Natalya N. Martynovich — general control and scientific counselling over the study planning and conducting.

Darya M. Barycova — patients management.

Tatyana Y. Belkova — providing reagents, materials, measuring devices, computing resources or any other analysis tools, patients acquisition, laboratory samples delivery.

Yuliya S. Livadarova — patients management.

Nanalya I. Sysoeva — patients management.

ORCID

О.В. Бугун
https://orcid.org/0000-0002-8546-0897
Г.П. Богоносова
https://orcid.org/0000-0002-9039-2743
Т.А. Астахова
https://orcid.org/0000-0003-1427-4734
Т.А. Баирова
https://orcid.org/0000-0003-3704-830X
Н.Н. Мартынович
https://orcid.org/0000-0001-6250-750X
Т.Ю. Белькова
https://orcid.org/0000-0002-1656-9387
Ю.С. Ливадарова
https://orcid.org/0000-0003-3115-6684

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакологоия*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 258–271. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757 [Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, et al. Methylmalonic Aciduria in Children: Clinical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):258–271. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757]

2. *Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (метилмалоновая ацидемия/ацидурия):* клинические рекомендации. — 2021. [*Drugie vidy narusheniya obmena aminokislot s razvetvlennoi tsep'yu (metilmalonovaya atsidemiya/atsiduriya)*: Clinical guidelines. 2021. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/387_2. Ссылка активна на 30.01.2024.

3. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8

4. *Неонатальный скрининг* / под ред. С.И. Куцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — С. 216–226. [*Neonatal'nyi skrining*. Kutsev SI, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. pp. 216–226. (In Russ).]

5. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

6. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018;7(2):73–78. doi: https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01026

7. LMBR1 Domain-containing protein 1: LMBRD1. OMIM *612625. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/612625?search=lmbrd1&highlight=lmbrd1. Accessed on January 30, 2024.

8. Metabolism of cobalamin associated D; MMADHC. OMIM *611935. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/611935?search=mmadhc&highlight=mmadhc. Accessed on January 30, 2024.

9. Metabolism of cobalamin associated C; MMACHC. OMIM *609831. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/609831?search=mmachc&highlight=mmachc. Accessed on January 30, 2024.

10. Forny P, Horster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566–592. doi: https://doi.org/10.1002/jimd.12370

11. Байдакова Г.В, Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ // *Российский журнал детской гемтологии и онкологии*. — 2018. — Т. 3. — № 5. — С. 96–105. — doi: https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105 [Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(3):96–105. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105]

12. Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Бельских А.В. и др. Оценка референсных интервалов ацилкарнитинов у новорождённых Сибири // *Acta biomedical scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 5-1. — С. 86–99. — doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.10 [Nemchinova NV, Bairova TA, Belskikh AV, et al. Assessment of reference intervals of acylcarnitines in newborns in Siberia. *Acta biomedical scientifica*. 2022;7(5-1):86–99. (In Russ). doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.10]

13. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second tier tests: The Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):585–592. doi: https://doi.org/10.1007/s10545-007-0691-y

14. Garilov DK, Piazza AL, Pino G, et al. The combined impact of CLIR post-analytical tools and second tier testing on the performance of newborn screening for disorders of propionate, methionine, and cobalamin metabolism. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):33. doi: https://doi.org/10.3390/ijns6020033

15. Held PK, Singh E, Schwoerer JS. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):13. doi: https://doi.org/10.3390/ijns8010013

16. Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review. *Mol Genet Metab*. 2019;128(4):431–443. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.001

17. Chander RJ, Venditti CP. Gene Therapy for Methylmalonic Acidemia: Past, Present, and Future. *Hum Gene Ther*. 2019;30(10):1236–1244. doi: https://doi.org/10.1089/hum.2019.113

18. Liang L, Ling S, Yu Y, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, genotype and prognosis of mut-type methylmalonic acidemia in 365 Chinese cases. *J Med Genet*. 2023;61(1):8–17. doi: https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108682

19. Воронин С.В., Куцев С.И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра // *Неонатология: новости, мнения, обучения*. — 2022. — Т. 10. — № 4. — С. 34–39. — doi: https://doi.org/10.33029//2308-2402-10-4-34-39 [Voronin SV, Kutsev SI. Neonatal screening for hereditary diseases in Russia: yesterday, today, and tomorrow. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):34–39. (In Russ). doi: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39]

20. Алексеенко А.С., Зенкина О.Ю. Метилмалоновая ацидурия у ребенка // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — № 6. — С. 389–390. [Alekseenko AS, Zenkina OYu. Methylmalonic aciduria in a child. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(6):389–390. (In Russ).]

21. Ломтева Н.А. Клинический вариант течения метилмалоновой ацидемии // *Новая наука в интерпретации современного образовательного процесса*. — Казань; 2017. — С. 312–315. [Lomteva NA. Klinicheskii variant techeniya metilmalonovoi atsidemii. In: *Novaya nauka v interpretatsii sovremennogo obrazovatel'nogo protsessa*. Kazan; 2017. pp. 312–315. (In Russ).]

22. Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С. и др. Клинический случай метилмалоновой ацидемии // *Байкальский медицинский журнал.* — 2023. — Т. 2. — № 1. — С. 40–49. — doi: https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-40-49 [Tkachuk EA, Barykova DM, Livadarova YuS, et al. Clinical case of methylmalonic acidemia. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(1):40–49. (In Russ). doi: https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-40-49]

23. Adhikari A, Gallagher R, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med*. 2020;26(9):1392–1397. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5

24. Han B, Nie W, Sun M, et al. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):148–154. doi: https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.07.004

25. Şeker Yılmaz B, Kor D, Bulut FD, et al. Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):1220–1228. doi: https://doi.org/10.3906/sag-2001-72

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2725

Д.К. Черневский[1, 2], А.Е. Лаврова[1], Е.Ю. Коновалова[1], Е.Ю. Борисова[1], Н.А. Дорощук[2], О.С. Грознова[3, 4]

[1] ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация
[2] «Эвоген», Москва, Российская Федерация
[3] Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Российская Федерация
[4] РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Вильсона, вызванная ранее не описанным гомозиготным нуклеотидным вариантом гена *ATP7B*: клинические случаи

Контактная информация:
Черневский Денис Константинович, врач-генетик Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета, врач-генетик ООО «Эвоген»
Адрес: 603950, БОКС-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, **тел.:** +7 (831) 439-09-43, **e-mail:** dk_ch@mail.ru
Статья поступила: 11.01.2024, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *Болезнь Вильсона — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях.* ***Описание клинического случая.*** *Описан вариант неопределенного клинического значения c.2111C>T (p.T704I, chr13:52534294G>A (HG19)) гена ATP7B в семье, в которой родители являются двоюродными сибсами. Из четырех детей старшая дочь погибла в возрасте 11 лет в связи с циррозом печени, у двоих детей генетически подтверждена болезнь Вильсона (клинически — абдоминальная форма), у младшего сына вариант выявлен в гетерозиготном состоянии (без клинических проявлений). Обнаруженный вариант гена ATP7B ранее был выявлен еще у 3 пациентов с болезнью Вильсона, но в компаунд-гетерозиготном состоянии с известным патогенным генетическим вариантом.* ***Заключение.*** *Вариант c.2111C>T (p.T704I) гена ATP7B можно рассматривать как вероятно патогенный. Необходимы дальнейшие исследования его функционального значения в патогенезе болезни Вильсона.*
Ключевые слова: *дети, болезнь Вильсона, семейный случай, ген ATP7B, цирроз, полногеномное секвенирование*

Для цитирования: Черневский Д.К., Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Борисова Е.Ю., Дорощук Н.А., Грознова О.С. Болезнь Вильсона, вызванная ранее не описанным гомозиготным нуклеотидным вариантом гена *ATP7B*: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):104–110. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2725

Denis K. Chernevskiy[1, 2], Alla E. Lavrova[1], Ekaterina Yu. Konovalova[1], Elena Yu. Borisova[1], Natalia A. Doroshchuk[2], Olga S. Groznova[3, 4]

[1] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
[2] Evogen, Moscow, Russian Federation
[3] Charity Fund for Medical and Social Genetic Aid Projects “Life Genome”, Moscow, Russian Federation
[4] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Wilson’s Disease Caused by Previously Undescribed Homozygous Nucleotide Variant of the *ATP7B* Gene: Clinical Cases

Wilson’s disease is severe autosomal recessive disease manifested primarily by hepatic, neurological, and psychiatric disorders due to excessive copper deposition in organs and tissues. ***Clinical case description.*** *The variant with uncertain clinical value of the ATP7B gene, c.2111C>T (p.T704I, chr13:52534294G>A (HG19)), was described in the family where parents are cousins. The eldest daughter out of four children died at the age of 11 due to liver cirrhosis. Wilson’s disease was genetically confirmed in two children (clinically — abdominal form). The younger son was diagnosed heterozygous state of the disease (without any clinical manifestations). The revealed variant of the ATP7B gene was previously identified in 3 more patients with Wilson’s disease, however, in a compound heterozygous state with known pathogenic genetic variant.* ***Conclusion.*** *c.2111C>T (p.T704I) variant of the ATP7B gene can be considered as probably pathogenic. Further research is required to evaluate its functional significance in Wilson’s disease pathogenesis.*
Keywords: *children, Wilson’s disease, familial case, ATP7B gene, cirrhosis, whole-genome sequencing*

For citation: Chernevskiy Denis K., Lavrova Alla E., Konovalova Ekaterina Yu., Borisova Elena Yu., Doroshchuk Natalia A., Groznova Olga S. Wilson’s Disease Caused by Previously Undescribed Homozygous Nucleotide Variant of the *ATP7B* Gene: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):104–110. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2725

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Вильсона (болезнь Вильсона – Коновалова, гепатоцеребральная дегенерация, OMIM #277900) — редкое, тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными и неврологическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. Впервые данная патология была описана S.A.K. Wilson в 1912 г. [1]. Причинами болезни Вильсона являются биаллельные патогенные варианты гена *ATP7B*, кодирующего одноименный белок-транспортер меди [2]. К августу 2023 г. в базе WilsonGen (www.clingen.igib.res.in/WilsonGen/) описано 1440 патогенных и 660 вероятно патогенных вариантов гена *ATP7B*. Описаны частые мутации — наиболее распространенные патогенные варианты, выявляемые у большинства пациентов [3, 4].

Болезнь Вильсона дебютирует в возрасте от 3 до 70 лет [2]. Основными клиническим проявлениям являются поражения печени и нервной системы [5]. При этом тяжесть симптомов болезни Вильсона варьирует в широком диапазоне — от легких нарушений (бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз) до тяжелых прогрессирующих состояний (цирроз печени, печеночная недостаточность, выраженные неврологические нарушения) с летальным исходом [6, 7]. Наряду с симптомами диагностически значимым являются снижение концентрации церулоплазмина и меди в плазме крови, а также повышение концентрации меди в суточной моче [8]. С 2001 г. значения этих показателей учитываются в так называемой Лейпцигской шкале [9] — балльной системе, рекомендованной к использованию как российскими [8], так и зарубежными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с болезнью Вильсона [10]. Вместе с тем наиболее информативным диагностическим методом является генетическое тестирование, позволяющее в большинстве случаев выявить патогенные варианты гена *ATP7B* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. С целью выявления патогенных вариантов гена *ATP7B*, как правило, проводят поиск частых мутаций, исследование панели генов или секвенирование экзома, однако описаны случаи обнаружения причины болезни Вильсона в глубоких интронных областях (участки генома, которые находятся далеко от белок-кодирующих экзонов), выявить которые возможно только при исследовании всего генома [11, 12].

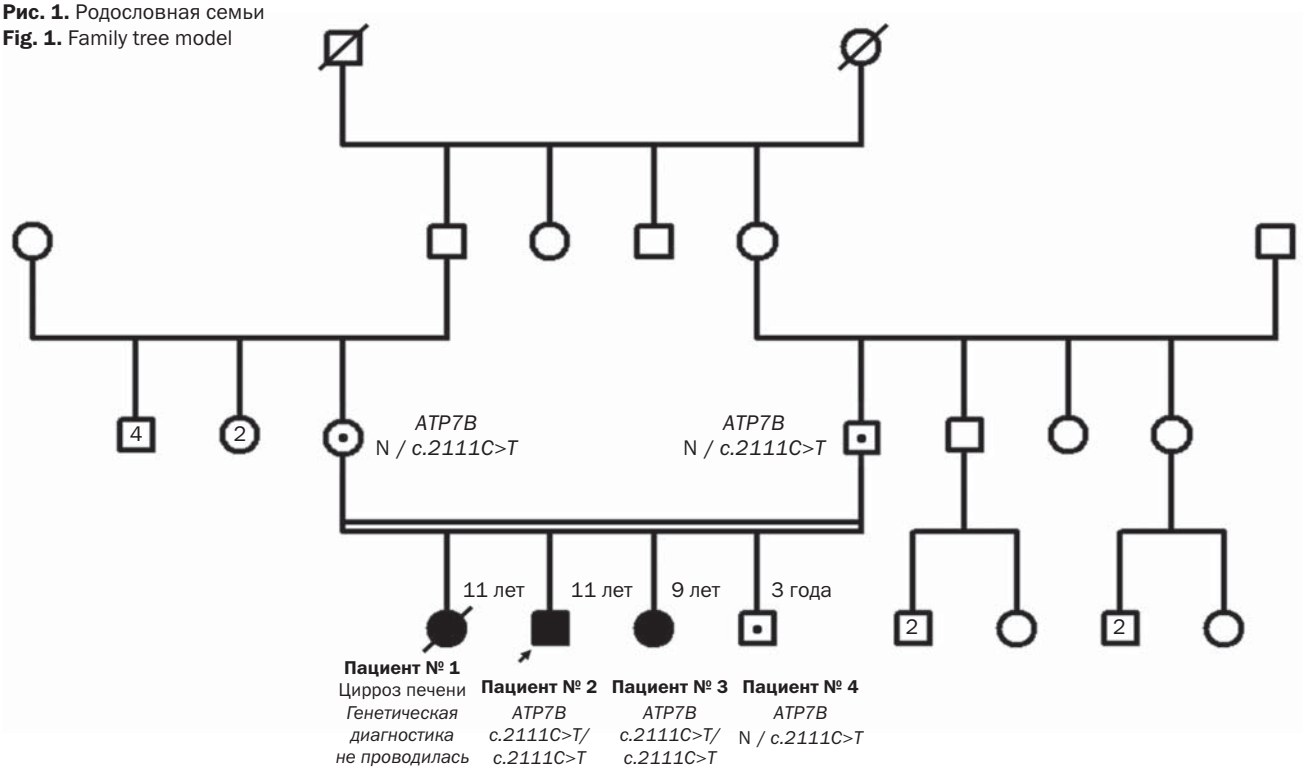
Идентификация конкретных патогенных / вероятно патогенных вариантов у пациентов с болезнью Вильсона в настоящее время не позволяет применять персонализированную терапию, однако чрезвычайно важна для медико-генетического консультирования семьи, оценки рисков и профилактики возникновения болезни у потомства в будущем [13, 14]. Вдобавок в предыдущих исследованиях показана корреляция между некоторыми вариантами гена *ATP7B* и клиническими характеристиками болезни, такими как возраст возникновения первых симптомов, превалирование печеночной или неврологической симптоматики [15]. В связи с этим важной задачей являются определение генотипа и подробное описание фенотипических особенностей пациентов с болезнью Вильсона.

Ниже представлено описание двоих сибсов с болезнью Вильсона, вызванной вариантом неопределенного клинического значения *c.2111C>T* гена *ATP7B*, ранее не описанным в гомозиготном состоянии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СЕМЬИ

Описываемые ниже пациенты родились в семье с близкородственным браком, родители — двоюродные сибсы (рис. 1), национальность — таджики; семейный

Рис. 1. Родословная семьи
Fig. 1. Family tree model



Примечание. Круг — индивидуум женского пола, квадрат — мужского пола. Залитая черным цветом фигура — пациент с заболеванием; фигура с черной точкой — бессимптомный гетерозиготный носитель заболевания. Зачеркнутая фигура — умерший родственник. Цифры внутри фигур — количество детей соответствующего (форме фигуры) пола в данном браке.

Note. Circle — female individual, square — male individual. Black figure — patient with disease; figure with black dot — asymptomatic heterozygous carrier. The crossed-out figure — died relative. Numbers inside figures — number of children of corresponding sex (to the figure shape) in present marriage.

анамнез наследственными заболеваниями не отягощен. Родословная составлена со слов отца пробанда согласно стандартизированной номенклатуре родословной человека, рекомендованной Национальным обществом генетических консультантов (National Society of Genetic Counselors, США) [16].

О пациентах

Пациент № 1

Со слов родителей, девочка, росла и развивалась по возрасту. В 11 лет погибла от осложнений, связанных с циррозом печени. Причину установить не удалось, дополнительная информация отсутствует.

Пациент № 2

Мальчик, 11 лет.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, его родителей, а также согласно предоставленной медицинской документации, с 6 лет отмечает периодические боли в животе (в верхней половине, правом подреберье). В 8 лет при подозрении на пневмонию впервые при биохимическом анализе крови выявлено повышение активности трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — до 198 Ед/л (норма до 41 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — до 146 Ед/л (норма до 40 Ед/л) при нормальной концентрации общего билирубина. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — выявлены увеличение размеров и повышение эхогенности печени, увеличение размеров селезенки. Исключены острые вирусные гепатиты. В последующем мальчик периодически обследовался, выявляли стабильное повышение активности трансаминаз до 45–200 Ед/л, сохраняющееся увеличение печени, повышение активности гамма-глютамилтранспептидазы (до 74 Ед/л) и амилазы (до 104 Ед/л). Проведено исследование 52 генов, ассоциированных с синдромом холестаза (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва): изменений нуклеотидной последовательности, интерпретируемых как патогенные, не обнаружено.

В 9 лет при исследовании обмена меди в плазме крови были выявлены снижение концентрации церулоплазмина до 26,7 мг% (норма 30–58 мг%) и меди в плазме крови до 12,5 мкмоль/л (норма 13,4–24,4 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди с мочой — до 42 мкмоль/л/сут (норма 0,3–0,9 мкмоль/л/сут). На этом основании был установлен клинический диагноз «Болезнь Вильсона, печеночная форма». По месту жительства терапия не была начата. В этом же возрасте мальчик стал жаловаться на постоянную жажду, частые мочеиспускания, снижение массы тела. После дополнительного обследования был установлен диагноз «Сахарный диабет 1-го типа», назначена инсулинотерапия, которую пациент получает до настоящего времени.

В 10,5 лет мальчику по месту жительства было назначено и проведено полногеномное секвенирование (Эвоген, Москва): выявлен вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19)) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии, который, согласно критериям Американской коллегии медицинских генетиков (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [17], расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью. Других значимых изменений (в том числе в митохондриальной ДНК и вариации числа копий), соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Для подтверждения результатов полногеномного секвенирования выполнено секвенирование по Сенгеру (Эвоген, Москва): наличие варианта *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19)) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии подтверждено (рис. 2, 3).

Рис. 2. Секвенограмма (секвенирование по Сенгеру), подтверждающая наличие у пробанда варианта гена *ATP7B c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))
Fig. 2. Sanger sequencing confirming that proband has the variant in the *ATP7B* gene, *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))

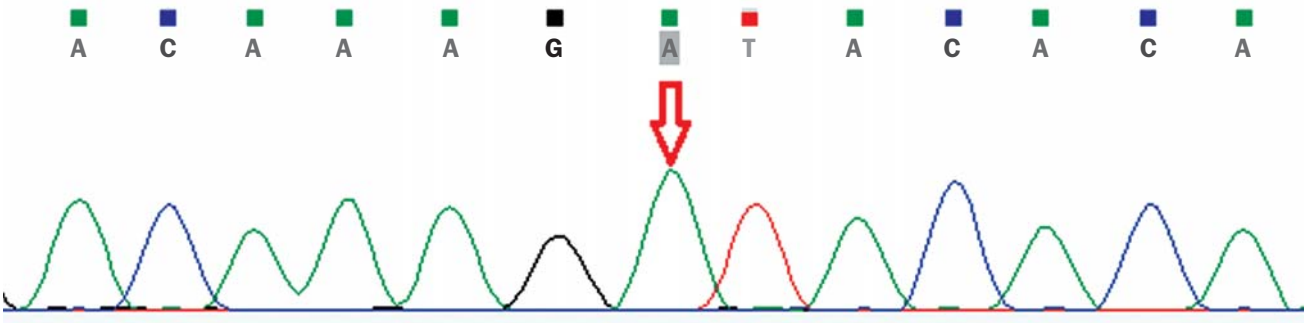
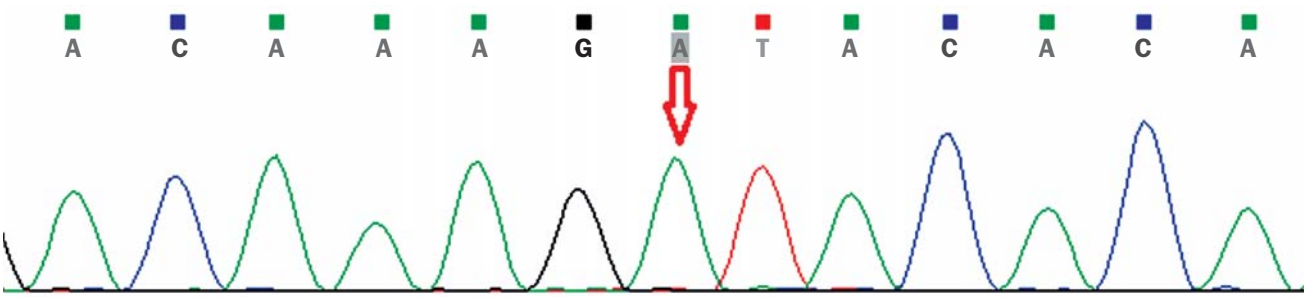


Рис. 3. Секвенограмма (секвенирование по Сенгеру на реверс-последовательности), подтверждающая наличие у пробанда варианта гена *ATP7B c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))
Fig. 3. Sanger sequencing (reverse one) confirming that proband has the variant in the *ATP7B* gene, *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))



Физикальная диагностика. В возрасте 11 лет рост — 141 см (SDS = –1,13), масса тела — 43 кг (SDS для индекса массы тела = 1,47), телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, сухие, смуглые, на щеках сосудистые звездочки, гиперпигментация кожи в области суставов кистей, в подмышечных областях. Отмечаются пастозность стоп, заеды в уголках рта. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 10(+2) × 9(+2) × 8 см. По другим органам и системам — без патологии.

Лабораторные исследования. По данным биохимического анализа крови: признаки цитолиза минимальной степени (АЛТ — 45 Ед/л, АСТ — 47 Ед/л), гиперлипидемия (общий холестерин — 7,1 ммоль/л при норме до 5,2 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л при норме до 1,4 ммоль/л), снижение в плазме крови концентрации меди до 9,5 мкмоль/л (норма 12,6–25,1 мкмоль/л) и церулоплазмина до 15,5 мг/дл (норма 22–61 мг/дл). Маркеры вирусных гепатитов (aHCV, HbsAg) не выявлены. В коагулограмме регистрировалось нарушение в системе гемостаза по типу гипокоагуляции (АЧТВ — 175 с; норма до 40 с). В суточном анализе мочи выявлено повышение экскреции меди до 85 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут), при проведении пробы с пеницилламином повышение до 890 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут).

Инструментальные исследования. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости диагностированы увеличение размеров и диффузные изменения печени, уменьшение размеров желчного пузыря. По данным непрямой эластометрии печени, уровень стеатоза органа составлял CAP 261dB/m, что соответствует степени стеатоза S1, жесткость печени в норме (4,2 КРа — F0 по METAVIR). При проведении МРТ головного мозга признаки очаговых или диффузных изменений вещества мозга не обнаружены. При неврологическом осмотре патологии нервной системы не выявлено, при осмотре офтальмолога кольца Кайзера – Флейшера не обнаружены.

Пациент № 3

Девочка, 9 лет.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, его родителей, а также согласно предоставленной медицинской документации, в 7 лет, после выявления заболевания печени у старшего брата, впервые было выполнено биохимическое исследование крови, выявлено повышение активности трансаминаз до 100–130 Ед/л. При исследовании суточной мочи экскреция меди составила 35 мкмоль/л (норма 0,3–0,9 мкмоль/л). На основании клинико-анамнестических данных был установлен диагноз «Болезнь Вильсона, абдоминальная (печеночная) форма».

В 8 лет проведено УЗИ органов брюшной полости, обнаружены признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, увеличение размеров желчного пузыря с инородным содержимым в просвете.

В 9 лет (после установления генетического диагноза старшему брату) проведено секвенирование по Сенгеру: выявлен вариант гена *ATP7B c.2111C>T* (*p.T704I*) в гомозиготном состоянии.

Физикальная диагностика. В возрасте 9 лет рост — 147 см (SDS = 1,70), масса тела — 44 кг (SDS для индекса массы тела = 0,83), телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, сухие, смуглые, на щеках сосудистые звездочки, гиперпигментация кожи в области суставов кистей, голеностопов, коленных суставов, в подмышечных областях. Отмечаются пастозность стоп, фолликулит на плечах и бедрах. Печень пальпируется у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 8 × 7 × 8 см. Селезенка не пальпируется. По другим органам и системам — без особенностей.

Лабораторные исследования. По данным биохимического анализа крови у девочки выявлены признаки цитолиза (АЛТ — 161 Ед/л, АСТ — 81 Ед/л), гипербилирубинемия (билирубин общий — 56,6 мкмоль/л, норма < 21 мкмоль/л; билирубин несвязанный — 33,9 мкмоль/л, норма < 17,6 мкмоль/л), повышение активности ЛДГ до 560 Ед/л (норма до 414 Ед/л) и щелочной фосфатазы до 463 Ед/л (норма до 369 Ед/л), повышение концентрации ферритина до 290 мкг/л (норма до 140 мкг/л), снижение концентрации в плазме крови церулоплазмина — 12 мг/дл (норма 22–61 мг/дл). Маркеры вирусных гепатитов (aHCV, HbsAg) не выявлены. В коагулограмме признаки нарушения гемостаза по типу гипокоагуляции: снижена активность антитромбина III до 9% (норма от 80%) и протромбина до 22% (норма от 70%), повышено тромбиновое время до 24 с (норма до 17 с). В суточном анализе мочи на медь выявлено повышение ее экскреции при проведении пробы с пеницилламином до 1326 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут).

Инструментальные исследования. По данным МРТ органов брюшной полости — увеличение размеров и диффузные изменения печени с множественными сидеротическими регенераторными узелками и фиброзными перегородками (проявления цирроза), увеличение размеров желчного пузыря и поджелудочной железы. Методом непрямой эластометрии печени определен уровень стеатоза органа — CAP 148dB/m, что соответствует степени стеатоза S0, жесткость печени в норме и составляла 8,1 КРа — F2 (по METAVIR). При проведении МРТ головного мозга — симметричное умеренно выраженное повышение сигнальных характеристик на Т1-ВИ от бледных шаров, участки слабой гиперинтенсивности белого вещества перивентрикулярных отделов теменных долей (остаточные признаки лейкопатии). При неврологическом осмотре патология нервной системы не выявлена, при осмотре офтальмолога кольца Кайзера – Флейшера не обнаружены.

Пациент № 4

Мальчик, 3 года, жалобы не предъявляет.

Проведен поиск варианта *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B* методом секвенирования по Сенгеру: вариант выявлен в гетерозиготном состоянии. Прогноз благоприятный.

Генотипирование родителей

Проведено секвенирование по Сенгеру обоих родителей с целью выявления варианта *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B*. Установлено, что и мать, и отец являются гетерозиготными носителями этого варианта гена *ATP7B*. Принимая во внимание, что семья ожидает рождения пятого ребенка, родители были проинформированы о возможности проведения инвазивной генетической диагностики (амниоцентез) с целью пренатального обследования внутриутробного ребенка, а также о мерах профилактики при планировании последующих беременностей (вспомогательные репродуктивные технологии с применением предимплантационной генетической диагностики) [9].

Временная шкала

Хронология ключевых событий для пациентов в описываемой семье представлена на рис. 4.

Рис. 4. Пациенты в описываемой семье: хронология ключевых событий
Fig. 4. Patients in the described family: key events

Примечание. БВ — болезнь Вильсона; СД — сахарный диабет; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.
Note. WD (БВ) — Wilson's disease; DM (СД) — diabetes mellitus; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase.

ОБСУЖДЕНИЕ

В семье был выявлен миссенс-вариант *c.2111C>T* (chr13:52534294G>A, HG19) в экзоне 7 гена *ATP7B*, приводящий к замене аминокислоты в 704-й позиции белка (p.Thr704Ile). Этот вариант отсутствует в базах данных ClinVar (www.clinvar.com) и gnomAD (https://gnomad.broadinstitute.org). Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный генетический вариант как вероятно патогенный (Polyphen2_HDIV: 0.999, Polyphen2_HVAR: 0.998, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: –3.160, LRT: D) либо как вариант с неопределенной клинической значимостью (SIFT: 0.053). Согласно критериям ACMG, вариант классифицирован как вариант с неопределенной клинической значимостью [17]. В базе генетических вариантов при болезни Вильсона присутствует одно упоминание варианта *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B* [18].

В результате поиска статей в библиографической базе данных MEDLINE (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) обнаружено, что вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B* ранее был описан у 3 китайских пациентов с болезнью Вильсона, но только в компаунд-гетерозиготном состоянии (вместе с другим патогенным генетическим вариантом) [19–21]. Впервые этот генетический вариант зарегистрировали X. Li и соавт. (2019) в ходе ретроспективного изучения результатов обследования 114 детей с болезнью Вильсона [19]. Они обнаружили 60 вариантов гена *ATP7B*, из которых 10 ранее не были описаны, в том числе миссенс-вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*). Известно, что этот вариант находился в компаунд-гетерозиготном состоянии, однако какая-либо дополнительная клиническая информация относительно данного пациента не была представлена [19]. C. Huang и соавт. (2022) обнаружили вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*) в компаунд-гетерозиготном состоянии с *c.2975C>T* (*p.R1319Q*) у мужчины, обследовав 18 пациентов с диагностированной болезнью Вильсона. Известно, что у этого пациента был сын, однако дополнительная информация отсутствует [20]. C.X. Feng и соавт. (2022) при обследовании 58 детей с острой печеночной недостаточностью (12 с болезнью Вильсона) обнаружили вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*) (зиготность не указана) у девочки 9 лет. Авторы указали, что пациентка погибла в исходе своего заболевания [21].

Имеющаяся информация о пациентах с болезнью Вильсона и генетическим вариантом *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B* представлена в таблице. В связи с небольшим количеством пациентов с генетическим вариантом *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B* и скудным описанием клинических проявлений болезни в предыдущих исследованиях на сегодняшний день невозможно однозначно выделить генотип-фенотипические корреляции, свойственные этому варианту гена. Вместе с тем обращает на себя внимание, что все пациенты в представленном нами наблюдении имели абдоминальную форму болезни Вильсона, манифестирующую в первой декаде жизни и отличающуюся высоким риском неблагоприятного течения и летального исхода.

В научной литературе регулярно появляются сообщения об обнаружении новых нуклеотидных вариантов гена *ATP7B* у пациентов с болезнью Вильсона [22, 23]. Накопление генетической и клинической информации необходимо для лучшего понимания механизмов этого орфанного заболевания и, как следствие, разработки новых терапевтических подходов [24, 25]. Необходимо также отметить, что дети, рожденные в кровнородственном браке, находятся в группе повышенного риска тяжелых генетических заболеваний, в основном связанных с аутосомно-рецессивным типом наследования [26]. При отсутствии в такой семье выявленных случаев генетических нарушений их риск у потомства двоюродных сибсов возрастает на 1,7–2,8% в сравнении с общим популяционным риском, а неонатальная и младенческая смертность — на 1,1% [26]. По этой причине сбор семейного анамнеза в 3–4-м поколениях продолжает

Таблица. Описание пациентов с болезнью Вильсона и генетическим вариантом *c.2111C>T* (*p.T704I*) гена *ATP7B*
Table. Description of patients with Wilson's disease and genetic variant *c.2111C>T* (*p.T704I*) of the *ATP7B* gene

Характеристика	Пациенты					
	1 [19]	2 [20]	3 [21]	4*	5*	6*
Аллель 1	*c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)	Вероятно *c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)
Аллель 2	*c.2975C>T* (*p.R1319Q*)	*c.2975C>T* (*p.R1319Q*)	нет данных	Вероятно *c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)	*c.2111C>T* (*p.T704I*)
Пол	нет данных	мужской	женский	женский	мужской	мужской
Возраст постановки диагноза, годы	нет данных	нет данных	9	В 11 лет погибла (цирроз печени), анализ гена не выполнен	9	7
Поражение печени			есть		есть	есть
Поражение головного мозга			нет данных		нет	нет
Кольца Кайзера – Флейшера			есть		нет	нет
Церулоплазмин, мг/дл			19		15	12
Медь в суточной моче, мкг/сут			нет данных		890	1326
АЛТ, Ед/л			нет данных		198	160
АСТ, Ед/л			нет данных		146	81
Первые жалобы			Острая печеночная недостаточность		Боль в животе, повышение АЛТ, АСТ	Повышение АЛТ, АСТ

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; <*> — собственные наблюдения.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; <*> — personal observation.

оставаться важным инструментом медико-генетического консультирования [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание поздней диагностики и начала терапии болезни Вильсона у сибсов с ранее не описанным в гомозиготном состоянии вариантом гена *ATP7B*. Полученные данные позволяют рассматривать выявленный генетический вариант как вероятно патогенный. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение его функционального значения в патогенезе болезни Вильсона.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 05.06.2023).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed informed voluntary consent on publication of results of diagnosis and treatment (signed on 05.06.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Полногеномное и валидационное секвенирование по Сенгеру было проведено с использованием финансовых средств благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

FINANCING SOURCE

Whole-genome and validation Sanger sequencing was performed with the help of Charity Fund for Medical and Social Genetic Aid Projects "Life Genome".

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.К. Черневский — выработка концепции, работа с данными и их анализ, обзор литературы, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.

А.Е. Лаврова — ведение пациентов, выработка концепции, обзор литературы, научное редактирование рукописи, администрирование исследования.

Е.Ю. Коновалова — ведение пациента, работа с данными (результаты лабораторного и инструментального обследования) и их анализ, написание черновика рукописи.

Е.Ю. Борисова — ведение пациента, работа с данными (анамнестические сведения) и их анализ, написание черновика рукописи.

Н.А. Дорощук — проведение генетического исследования и анализ его результатов, работа с данными.

О.С. Грознова — анализ результатов генетического исследования, работа с данными, привлечение финансирования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Denis K. Chernevskiy — concept development, data processing and analysis, literature review, writing manuscript draft, manuscript editing.

Alla E. Lavrova — patient management, concept development, literature review, manuscript scientific editing, study administration.

Ekaterina Yu. Konovalova — patient management, data processing (results of laboratory and instrumental examination) and analysis, writing manuscript draft.

Elena Yu. Borisova — patient management, data processing (anamnestic data) and analysis, writing manuscript draft.

Natalia A. Doroshchuk — conducting genetic study and analysis of its results, data processing.

Olga S. Groznova — genetic study results' analysis, data processing, fund raising.

ORCID
Д.К. Черневский
https://orcid.org/0000-0002-9734-017X
А.Е. Лаврова
https://orcid.org/0000-0002-0447-214X
Е.Ю. Коновалова
https://orcid.org/0000-0003-1059-6293
Е.Ю. Борисова
https://orcid.org/0000-0002-8273-9858
Н.А. Дорощук
https://orcid.org/0000-0003-2258-6463
О.С. Грознова
https://orcid.org/0000-0002-7511-3240

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, et al. Wilson's disease, 100 years later… *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(12):936–943. doi: https//doi.org/10.1016/j.neurol.2013.05.002
2. Weiss KH, Schilsky M. Wilson Disease. 1999 Oct 22 [updated 2023 Jan 12]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
3. Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2016;43(1):1–8. doi: https//doi.org/10.3109/03014460.2015.1051492
4. Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Карунас А.С. и др. Спектр мутаций в гене ATP7B у российских больных с болезнью Вильсона–Коновалова // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 12. — С. 1433–1441. — doi: https//doi.org/10.1134/S0016675819120026 [Bayazutdinova GM, Shchagina OA, Polyakov AV, et al. Spectrum of Mutations in the ATP7B Gene in Russian Patients with Wilson's. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(12):1433–1441. (In Russ). doi: https//doi.org/10.1134/S0016675819120026]
5. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin*. 2020;38(2):417–432. doi: https//doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.005
6. Лузина Е.В., Емельянова О.Н., Щербак В.А. и др. Болезнь Вильсона: обзор клинических рекомендаций, литературных данных и собственное наблюдение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — № 7. — С. 239–245. — doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245 [Luzina EV, Yemelyanova ON, Shcherbak VA, et al. Wilson's disease: a review of clinical guidelines, literature and a case report. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):239–245. (In Russ). doi: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245]
7. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. doi: https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3
8. *Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)*: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России; Некоммерческое Партнерство «Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений»; Российское трансплантологическое общество; Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов»; Национальная ассоциация детских реабилитологов. — Минздрав России; 2021. — 66 с. [*Narusheniya obmena medi (bolezn' Vil'sona)*: Clinical Guidelines. Association of Medical Genetics; Union of Pediatricians of Russia; Non-profit Partnership "National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders"; Russian Transplant Society; Autonomous non-profit organization "Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists"; National Association of Children's Rehabilitologists. Ministry of Health of Russia; 2021. 66 p. (In Russ).]
9. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671–685. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007
10. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S65. doi: https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.53
11. Koboldt DC, Hickey SE, Chaudhari BP, et al. Early-onset Wilson disease caused by ATP7B exon skipping associated with intronic variant. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(3):a005306. doi: https://doi.org/10.1101/mcs.a005306
12. Xu WQ, Wang RM, Dong Y, Wu ZY. Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease. *J Mol Diagn*. 2023;25(1):57–67. doi: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.10.002
13. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):473–488. doi: https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.008
14. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):871. doi: https://doi.org/10.3390/genes11080871
15. Li M, Ma J, Wang W, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):339. doi: https://doi.org/10.1186/s12876-021-01911-5
16. Bennett RL, French KS, Resta RG, Austin J. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2022;31(6):1238–1248. doi: https://doi.org/10.1002/jgc4.1621
17. Variant chr13-52534294-G-A. In: *Varsome*. Available online: https://varsome.com/variant/hg19/chr13-52534294-G-A?annotation-mode=germline. Accessed on January 08, 2024.
18. Variant T704I. In: *WilsonGen*. Available online: https://clingen.igib.res.in/WilsonGen/showdata.php?id=5e9b367b3a6e8b628a865239&hgvs_id=&Start=52534294&Alt=A&Ref=G&chr=chr13. Accessed on January 08, 2024.
19. Li X, Lu Z, Lin Y, et al. Clinical features and mutational analysis in 114 young children with Wilson disease from South China. *Am J Med Genet A*. 2019;179(8):1451–1458. doi: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61254
20. Huang C, Fang M, Xiao X, et al. Genetic studies discover novel coding and non-coding mutations in patients with Wilson's disease in China. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e24459. doi: https://doi.org/10.1002/jcla.24459
21. Feng CX, Chen XQ, He XL, et al. Screening for Wilson's disease in acute liver failure: A new scoring system in children. *Front Pediatr*. 2022;10:1003887. doi: https://doi.org/10.3389/fped.2022.1003887
22. Woimant F, Poujois A, Bloch A, et al. A novel deep intronic variant in ATP7B in five unrelated families affected by Wilson disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1428. doi: https://doi.org/10.1002/mgg3.1428
23. Stalke A, Behrendt A, Hennig F, et al. Functional characterization of novel or yet uncharacterized ATP7B missense variants detected in patients with clinical Wilson's disease. *Clin Genet*. 2023;104(2):174–185. doi: https://doi.org/10.1111/cge.14352
24. Tang S, Bai L, Zheng SJ. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021;29(1):21–24. doi: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20201104-00598
25. Cai H, Cheng X, Wang XP. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease. *Hepatology*. 2022;76(4):1046–1057. doi: https://doi.org/10.1002/hep.32484
26. Bittles AH, Black ML. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(Suppl 1):1779–1786. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.0906079106
27. Bennett RL, Malleda NR, Byers PH, et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring practice resource: Focused Revision. *J Genet Couns*. 2021;30(5):1354–1357. doi: https://doi.org/10.1002/jgc4.1477

https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2742

Е.Н. Ефанова, Д.Г. Таскаева

Сургутский государственный университет, Сургут, Российская Федерация

Сочетание псориаза и витилиго у ребенка с синдромом Сотоса: клинический случай

Контактная информация:
Ефанова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки медицинского института Сургутского государственного университета
Адрес: 628412, Сургут, пр. Ленина, 1, **тел.:** +7 (3462) 52-74-83, **e-mail:** efanova_en@surgu.ru
Статья поступила: 02.03.2024, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *Псориаз и витилиго — хронические относительно распространенные заболевания кожи. Вместе с тем, сочетание этих заболеваний у детей отмечается редко. Сочетание псориаза и витилиго у ребенка с синдромом Сотоса ранее не описано.* ***Описание клинического случая.*** *Ребенок (мальчик), возраст 10 лет. Госпитализирован с жалобами (со слов матери) на высыпания на коже головы, туловища, конечностей, сопровождающиеся легким зудом, не связанным с временем суток. Патологический кожный процесс носит распространенный характер. Пациент гиперактивен, неусидчив, эмоционально лабилен, раздражителен. Жалобы на высыпания с 7-летнего возраста. В 8-летнем возрасте установлен синдром Сотоса (вариант c.6559C>T (p.Arg2187Ter) в экзоне 23 гена NSD1 (5q35.3), аутосомно-доминантный тип наследования (патологический аллель de novo)). В возрасте 8,5 лет диагностирован вульгарный псориаз, сопутствующий диагноз — витилиго, ограниченная форма. В стационаре проведена симптоматическая противозудная и наружная патогенетическая терапия. Фототерапия не назначена ввиду наличия относительного противопоказания (малая ретроцеребральная киста) и особенностей основного заболевания (гиперактивность, неусидчивость), затрудняющих размещение ребенка в кабине фототерапии. На фоне лечения (14 сут) отмечена положительная динамика: исчезновение зуда, уменьшение выраженности шелушения, уплощение и побледнение псориатических элементов сыпи до пятен поствоспалительной гипопигментации. На коже области правого коленного сустава очаг депигментации без изменений. Выписан для амбулаторного наблюдения. Прогноз для жизни по синдрому Сотоса и кожному процессу благоприятный.* ***Заключение.*** *Представлено первое медицинское наблюдение случая псориаза и витилиго у ребенка с синдромом Сотоса. Патогенетическая связь указанных заболеваний однозначно не определена. Лечение в таких случаях требует совместного участия дерматологов, генетиков и педиатров.*

Ключевые слова: *синдром Сотоса, псориаз, витилиго, ребенок, клинический случай*

Для цитирования: Ефанова Е.Н., Таскаева Д.Г. Сочетание псориаза и витилиго у ребенка с синдромом Сотоса: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):111–115. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2742

Elena N. Efanova, Daria G. Taskaeva

Surgut State University, Surgut, Russian Federation

Combination of Psoriasis and Vitiligo in a Child with Sotos Syndrome: Clinical Case

Background. *Psoriasis and vitiligo are chronic, relatively common dermatological diseases. Meanwhile, their combination in children is rare. The combination of psoriasis and vitiligo in a child with Sotos syndrome has not been previously described.* ***Clinical case description.*** *The boy, 10 years old, was hospitalized with complaints (according to his mother) of rashes on the scalp, body, and limbs, with mild itching that was not related to the time of day. The pathological skin process was widespread. The patient was hyperactive, restless, emotionally labile, irritable. Complaints of rashes was mentioned firstly at the age of 7. Sotos syndrome was established at the age of 8 (variant c.6559C>T (p.Arg2187Ter) in 23 exon of the NSD1 gene (5q35.3), autosomal dominant type of inheritance (pathological allele de novo)). Psoriasis vulgaris was diagnosed with secondary vitiligo (localized form) at the age of 8.5 years. Symptomatic antipruritic and external pathogenetic therapy was performed in the hospital. Phototherapy was not prescribed due to the relative contradiction (small retrocerebral cyst) and the peculiarities of major disease (hyperactivity, restlessness) that complicated to place the child in the phototherapy booth. Positive dynamics was noted during the treatment (14 days): no itching, decrease of peeling severity, flattening and blanching of psoriatic rash elements to spots of post-inflammatory hypopigmentation. The lesion (focus of depigmentation) on the right knee joint skin remained unchanged. The patient was discharged to outpatient care. The prognosis for Sotos syndrome and skin lesions is favorable.* ***Conclusion.*** *The first medical observation of the child with Sotos syndrome burdened with psoriasis and vitiligo is presented. The pathogenetic correlation of these diseases is not clearly defined. Management of such cases requires the joint collaboration of dermatologists, geneticists and pediatricians.*

Keywords: *Sotos syndrome, psoriasis, vitiligo, child, clinical case*

For citation: Efanova Elena N., Taskaeva Daria G. Combination of Psoriasis and Vitiligo in a Child with Sotos Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):111–115. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2742

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Сотоса — редкое мультисистемное генетическое заболевание, причиной которого являются спонтанные изменения генов *NSD1*, кодирующего белок ARA267 — гистоновую метилтрансферазу, регулирующую двунаправленно транскрипцию генов [1], и *NFIX,* кодирующего транскрипционный фактор, связывающийся с промоторами генов, содержащими последовательность TTGGGNNNNNGCCAA [2]. Частота синдрома Сотоса в популяции оценивается в 1 случай на 10–15 тыс. новорожденных [3]. Клиническими признаками болезни являются высокий темп роста в раннем возрасте с нарушением формирования скелета, макроцефалия, признаки акромегалии (высокий и широкий лоб, укрупнение челюстей, языка, кистей и стоп, глубокий и хриплый голос, головные боли) [4], специфические грубые черты лица, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость [5]. У 2–15% пациентов с изменениями гена *NSD1* описаны астигматизм, катаракта, гиперметропия, миопия, нистагм, косоглазие, холестеатома, кондуктивная тугоухость, запор, контрактуры, краниосиностоз, крипторхизм, гастроэзофагеальный рефлюкс, гемангиомы, гемигипертрофия, болезнь Гиршпрунга, гидроцеле, гиперкальциемия, гиподонтия, гипоспадия, гипотиреоз, паховые и пупочные грыжи, неонатальная гипогликемия, воронкообразная грудная клетка, фимоз, субплевральные пузыри, эквиноварусная деформация стоп, аномалии позвонков, синдактилия, гипоплазия ногтей, гипер- и гипопигментация кожи [5]. В одном случае у пациентки с синдромом Сотоса в возрасте 39 лет описано развитие витилиго [2], но о сочетании с другими хроническими заболеваниями кожи, включая псориаз, не сообщалось. Вместе с тем сочетание псориаза и витилиго в отечественной [5] и зарубежной медицинской литературе [6, 7] описано неоднократно.

Ниже представлено первое описание клинического случая псориаза и витилиго у пациента с синдромом Сотоса.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Г., мальчик, возраст 10 лет. Жалобы, со слов матери (в связи с задержкой психоречевого развития и нарушением звукопроизношения у ребенка), на высыпания на коже головы, туловища, конечностей, сопровождающиеся легким зудом, не связанным с временем суток, возбудимость, беспокойство, тревожность.

Анамнез заболевания

Высыпания в виде белых пятен на коже коленных суставов появились в возрасте 7 лет после активной инсоляции. По этому поводу к специалистам не обращались. Через 5 мес мать заметила новые высыпания на коже живота, выступающие над поверхностью кожи. Появление сыпи связала с эмоциональным перенапряжением (обучение ребенка в 1-м классе школы). Самостоятельно использовали антигистаминные препараты, без эффекта. Спустя 1 мес обратились к педиатру по месту жительства в связи с распространением высыпаний на кожу туловища. Была назначена наружная терапия (названия лекарственных препаратов не помнит), без эффекта. Ребенок был направлен педиатром на консультацию в кожно-венерологический диспансер (КВД) по месту жительства. Однако пациент обратился в КВД лишь в возрасте 8,5 лет. К этому времени сыпь распространилась и на волосистую часть головы. Ребенок был госпитализирован в дневной стационар КВД, где установлен клинический диагноз: «L40.0 Псориаз вульгарный, распространенный с поражением волосистой части головы, стационарная стадия, впервые выявленный», сопутствующий диагноз: «L80 Витилиго, ограниченная форма». Получал наружную терапию (названия лекарственных препаратов мать ребенка не помнит, выписка из медицинской документации отсутствует) на протяжении 14 сут, выписан с улучшением кожного процесса. Спустя 10 мес вновь отметили распространение высыпаний, что послужило причиной настоящей госпитализации в дневной стационар КВД.

Анамнез жизни

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, уреаплазмоза, гестационного пиелонефрита, хронической фетоплацентарной недостаточности, многоводия. Родился в результате оперативного родоразрешения в сроке гестации 41 нед. Масса тела при рождении — 4720 г, рост — 60 см. Выписан на 4-й день с диагнозом: «Чрезмерно крупный ребенок. Переношенный ребенок. Физиологическая желтуха». С рождения мать отмечала беспокойство ребенка, особенно при пробуждении. Регулярно наблюдался у педиатра и невролога по месту жительства с гипертензионно-гидроцефалическим синдромом, перинатальным поражением центральной нервной системы, перинатальной энцефалопатией, миатоническим синдромом, гигантизмом, задержкой моторного развития. Неоднократно получал курсы амбулаторного и стационарного лечения, без эффекта. В 2-летнем возрасте диагностирована задержка психоречевого развития. Амбулаторное лечение по этому поводу под контролем невролога, психиатра, сурдолога и педиатра, без эффекта. С 3-летнего возраста наблюдался у эндокринолога с диагнозом: «Конституциональная высокорослость, макросомия». Регулярные занятия с логопедом и психологом по коррекции задержки психоречевого развития, без эффекта. В 4-летнем возрасте диагностированы грубая задержка психоречевого развития, синдром гиперактивности. Обследован нейрохирургом, генетиком; рекомендованы медико-социальная экспертиза и генетическое обследование на синдром Мартина – Белл (по решению родителей не проводились). До 7-летнего возраста неоднократно консультирован неврологом, нейрохирургом, психиатром, генетиком; получал повторные курсы терапии (физиотерапия, лечебная физкультура, седативные и ноотропные препараты) в связи с дисфазией развития, дизартрией, гипердинамическим синдромом, интеллектуально-мнестическими нарушениями, без эффекта. С началом обучения в школе выявились дисграфия, дислексия, гипердинамический синдром, присоединились головные боли напряжения, эмоциональная лабильность, ночные хождения по квартире. Прогрессировали проявления макросомии. В 8-летнем возрасте генетиком по региональной программе проведен хромосомный микроматричный анализ — дисбаланс не выявлен. Рекомендована плановая консультация генетика в федеральном медико-генетическом научном центре. В результате секвенирования экзома выявлен патогенный вариант *c.6559C>T* (*p.Arg2187Ter*) в экзоне 23 гена *NSD1* (*5q35.3*), определен аутосомно-доминантный тип наследования (патологический аллель *de novo*). На основании этих данных в возрасте 8 лет ребенку диагностирован синдром Сотоса. Выявлены долихосигма, запор, йоддефицитное состояние (коллоидные скопления в обеих долях щитовидной железы, эутиреоз), носительство антител к тиреопероксидазе, фимоз, ночной энурез, каликопиелоэктазия с обеих сторон, пузырно-мочеточниковый рефлюкс справа, резидуальная церебральная

недостаточность, невротический синдром, гипердинамическое расстройство поведения, когнитивный дефицит, псевдобульбарная дизартрия, малая ретроцеребральная киста, головные боли напряжения, дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу, вторичный целиакийный синдром.

Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция. Хронические заболевания кожи у ближайших родственников в трех поколениях не выявлены. Туберкулез, описторхоз, вирусные гепатиты, ВИЧ, сифилис отрицает. Аллергоанамнез без особенностей. С рождения проживает в регионе, по климатическим условиям приближенном к районам Крайнего Севера.

Физикальная диагностика

Ребенок гиперактивен, неусидчив, эмоционально лабилен, раздражителен. Патологический кожный процесс носит распространенный характер с диффузным вовлечением кожи волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Высыпания представлены множественными милиарными, лентикулярными папулами розово-красного цвета с четкими границами, округлых форм, с умеренной инфильтрацией в основании, легким серебристо-белым шелушением на поверхности, множественными пятнами поствоспалительной гипопигментации. Псориатическая триада положительная. Симптом Картамышева положительный (рис. 1, 2).

На коже области разгибательной поверхности правого коленного сустава очаг депигментации с четкими границами, округлой формы диаметром до 5 см (рис. 3), в лучах лампы Вуда отмечается молочно-белое свечение. Волосы в очаге лишены пигмента. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Суставы визуально не изменены, при пальпации болезненности, гипертермии нет. Дермографизм красный. Других патологических высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках нет. Индекс PASI при поступлении: 18.

Предварительный диагноз

L40.0 Псориаз вульгарный, распространенный с поражением волосистой части головы, стационарная стадия, впервые выявленный. L80 Витилиго, ограниченная форма. Синдром Сотоса.

Динамика и исходы

При лабораторном обследовании пациента в период госпитализации показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови в пределах возрастной нормы.

Назначена следующая терапия: симптоматическая противозудная (сироп лоратадин 5 мг / 5 мл (1 мерная ложка) 1 раз в день в течение 10 сут), патогенетическая наружная (лосьон и мазь бетаметазон (в форме дипропионата; 0,640 мг) + салициловая кислота (30 мг) 2 раза в день на кожу волосистой части головы, высыпания на коже шеи, туловища в течение 14 сут), мазь метилпреднизолона ацепонат 0,1% 1 раз в день на очаги на коже лица, подмышечных впадин, паховых складок, лобковой области в течение 14 сут. Фототерапию не проводили ввиду наличия относительного противопоказания (малая ретроцеребральная киста) и особенностей основного заболевания (гиперактивность, неусидчивость), затрудняющих размещение ребенка в кабине фототерапии.

На фоне лечения в течение 14 сут отмечали положительную динамику: исчезновение зуда, уменьшение выраженности шелушения, уплощение и побледнение псориатических элементов сыпи до пятен поствоспалительной гипопигментации. На коже области правого

Рис. 1. Пациент Г., 10 лет. Высыпания на коже туловища, конечностей
Fig. 1. Patient G., 10 years old. Rashes on the body and limbs skin

Источник: Ефанова Е.Н. и соавт., 2023.
Source: Efanova E.N. et al., 2023.

Рис. 2. Пациент Г., 10 лет. Высыпания на коже задней поверхности нижних конечностей
Fig. 2. Patient G., 10 years old. Rashes on the posterior surfaces of lower limbs

Источник: Ефанова Е.Н. и соавт., 2023.
Source: Efanova E.N. et al., 2023.

Рис. 3. Пациент Г., 10 лет. Высыпания на коже разгибательной поверхности правого коленного сустава
Fig. 3. Patient G., 10 years old. Rashes on the right knee extensor surface

Источник: Ефанова Е.Н. и соавт., 2023.
Source: Efanova E.N. et al., 2023.

коленного сустава очаг депигментации без изменений. Индекс PASI при выписке: 5,6. Выписан под наблюдение врача-дерматовенеролога в амбулаторно-поликлинических условиях с рекомендациями диспансерного наблюдения по поводу псориаза и витилиго, исключением травматизации кожи и контакта кожи с раздражающими веществами, ограничения психоэмоциональных стрессов, использования эмолентов ежедневно длительно, рекомендованы наблюдение у педиатра, невролога, психиатра (по поводу синдрома Сотоса), коррекция проявлений основного заболевания.

Прогноз

Прогноз для жизни по синдрому Сотоса и кожному процессу благоприятный (риски развития жизнеугрожающих состояний и смерти на уровне популяционных). С наступлением пубертата возможно замедление прогрессирования явлений макросомии. Прогноз течения дерматозов (псориаза и витилиго) неоднозначен. Существуют риски прогрессирования (распространения и рецидивирования), учитывая коморбидность и сложности в назначении базовой терапии (противопоказания к фототерапии).

Временная шкала

Хронология ключевых событий представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной развития синдрома Сотоса является спонтанное изменение гена *NSD1* [5, 6]. В настоящее время известно более 100 патогенных вариантов этого гена [7]. Но ни один из них не описан в связи с витилиго или псориазом. Вместе с тем известно, что у пациентов с синдромом Сотоса возможны гипо- и гиперпигментации [5]. Также описаны случаи носительства больным с псориазом микродупликации гена *NSD1* и рецессивного изменения гена *IL36RN*, коррелирующего с тяжестью псориаза [8], а также сочетания синдрома Сотоса и витилиго [6]. Кроме того, для пациентов с витилиго характерен высокий риск развития псориаза [9], но не наоборот [9, 10]. В этой связи можно предположить наличие общих механизмов патогенеза синдрома Сотоса, псориаза и витилиго. Однако мы не исключаем случайную связь синдрома Сотоса, псориаза и витилиго в приведенном клиническом наблюдении, так как в научной литературе отсутствуют убедительные свидетельства причинно-следственной или патогенетической связи этих заболеваний.

Лечение псориаза и витилиго включает в себя схожие методы, в частности фототерапию и наружную терапию [11, 12], которые способны оказать положительное влияние на течение обоих заболеваний [13, 14]. В клинической практике подход к лечению определяется с учетом специфических для пациента факторов, таких как его возраст, тяжесть основного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, а также чувствительность и приверженность лечению. В описанном нами случае сложность базисной терапии определялась коморбидностью и невозможностью назначения фототерапии в связи с наличием сопутствующего заболевания. Хотя фототерапия способствует регрессу псориатических высыпаний [13, 15], для описанного нами ребенка ожидаемые риски побочных эффектов в результате такого лечения (рост ретроцеребральной кисты, ожог кожи из-за гиперактивности ребенка) превышают пользу. В случае упорного рецидивирования кожного процесса, согласно клиническим рекомендациям [11], необходимо рассмотреть вопрос о назначении системных иммунодепрессантов (например, метотрексата). Хотя, по нашему мнению, у описанного нами пациента такая терапия в связи с поражением множества органов может привести к развитию серьезных побочных эффектов и осложнений. В случае тяжелого течения псориаза у ребенка перспективным является назначение генно-инженерных биологических препаратов [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Сотоса представляет собой мультисистемную генетическую патологию с характерными клиническими признаками. Патология кожи при синдроме Сотоса возникает нечасто. Представлено редкое медицинское наблюдение сочетания синдрома Сотоса и дерматозов. В настоящее время отсутствуют достоверные научные сведения о наличии патогенетической связи синдрома Сотоса, псориаза и витилиго. По этой причине документи-

Рис. 4. Хронология ключевых событий у пациента Г. с синдромом Сотоса, псориазом и витилиго
Fig. 4. Key events in patient G. with Sotos syndrome, psoriasis, and vitiligo

Примечание. КВД — кожно-венерологический диспансер.
Note. DVD (КВД) — dermatovenerologic dispensary.

рование подобных клинических случаев является необходимым для изучения патогенеза указанных заболеваний и разработки более эффективных и безопасных методов лечения. Генетические исследования таких больных также представляются актуальными.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 19.01.2023).

INFORMED COSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of clinical case description and child's photos in medical journal, on-line version included (signed on 19.01.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Н. Ефанова — концепция и план исследования, анализ данных и выводы, подготовка рукописи.

Д.Г. Таскаева — сбор данных, анализ данных и выводы, подготовка рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena N. Efanova — study concept and design, data analysis and conclusions, manuscript editing.

Daria G. Taskaeva — data collection, data analysis and conclusions, manuscript editing.

ORCID

Е.Н. Ефанова
https://orcid.org/0000-0003-1355-3125
Д.Г. Таскаева
https://orcid.org/0009-0006-8907-4306

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang X, Yeh S, Wu G, et al. Identification and characterization of a novel androgen receptor coregulator ARA267-alpha in prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2001;276(44):40417–40423. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M104765200
2. Malan V, Rajan D, Thomas S, et al. Distinct effects of allelic NFIX mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):189–198. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.001
3. Tatton-Brown K, Rahman N. Sotos syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:264–271. doi: https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201686
4. Tatton-Brown K, Rahman N. The NSD1 and EZH2 overgrowth genes, similarities and differences. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C(2):86–91. doi: https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31359
5. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, et al. Childhood Overgrowth Collaboration Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):193–204. doi: https://doi.org/10.1086/432082
6. Dahlqvist P, Spencer R, Marques P, et al. Pseudoacromegaly: a differential diagnostic problem for acromegaly with a genetic solution. *J Endocr Soc.* 2017;1(8):1104–1109. doi: https://doi.org/10.1210/js.2017-00164
7. Douglas J, Hanks S, Temple IK, et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):132–143. doi: https://doi.org/10.1086/345647
8. Carapito R, Isidor B, Guerouaz N, et al. Homozygous IL36RN mutation and NSD1 duplication in a patient with severe pustular psoriasis and symptoms unrelated to deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):302–305. doi: https://doi.org/10.1111/bjd.13261
9. Kridin K, Lyakhovitsky K, Onn E, et al. Investigating the epidemiological relationship between vitiligo and psoriasis: a population-based study. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(3):395–400. doi: https://doi.org/10.1007/s00403-022-02358-8
10. Burlando M, Muracchioli A, Cozzani E, Parodi A. Psoriasis, Vitiligo, and Biologic Therapy: Case Report and Narrative Review. *Case Rep Dermatol*. 2021;13(2):372–378. doi: https://doi.org/10.1159/000514198
11. *Псориаз*: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2023. — 78 с. [*Psoriaz*: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2023. 78 p. (In Russ).]
12. *Витилиго*: клинические guidelines / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2016. — 18 с. [*Vitiligo*: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2016. 18 p. (In Russ).]
13. Krenitsky A, Ghamrawi RI, Feldman SR. Phototherapy: a Review and Update of Treatment Options in Dermatology. *Curr Derm Rep*. 2020;9:10–21. doi: https://doi.org/10.1007/s13671-020-00290-6
14. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, et al. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):39–46. doi: https://doi.org/10.1007/s00403-017-1792-6
15. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, et al. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers — IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):764–772. doi: https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00246.x