

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
«ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ»

Том 1 № 2

2024



№ 2
2024

Издаётся с 2024 года
Выходит 4 раза в год



Учредитель – федеральное
государственное бюджетное учреждение
высшего образования
**«Орловский государственный университет
имени И.С. Тургенева»**
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Снимщикова Ирина Анатольевна – профессор, д.мед.н., директор медицинского института
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Медведев Алексей Игоревич – доцент, к.мед.н.
Румянцев Сергей Александрович - член-корр. РАН, профессор, д.мед.н.

ОТВЕТСВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Филина Ирина Александровна - доцент, д.фармацевт.н.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Альянов Александр Леонидович - доцент, к.мед.н.
Васина Тамара Николаевна - доцент, к.мед.н.
Вишневский Валерий Иванович - профессор, д.мед.н.
Владимирова Оксана Николаевна - доцент, д.мед.н
Дроздова Ирина Леонидовна - профессор, д.фармацевт.н.
Затолокина Мария Алексеевна - профессор, д.мед.н.
Зубцов Юрий Николаевич - профессор, д.мед.н.
Козлов Иван Генрихович - профессор, д.мед.н.
Крапивкин Алексей Игорьевич – д.мед.н.
Кузнецова Татьяна Анатольевна - профессор, д.мед.н.
Мамошин Андриан Валерьевич - доцент, д.мед.н.
Михайлов Илья Владимирович - к.мед.н.
Морозов Юрий Михайлович - доцент, д.мед.н.
Позднякова Татьяна Александровна – доцент, к.фармацевт.н.
Рукавкова Елена Михайловна - доцент, к.биол.н.
Сараев Игорь Анатольевич – профессор, д.мед.н.
Севастьянов Михаил Александрович - доцент, д.мед.н.
Симонова Виктория Геннадьевна – доцент, к.мед.н.,
Спичак Ирина Владимировна - профессор, д.фармацевт.н.
Степченко Александр Александрович – доцент, д.мед.н.
Тузанкина Ирина Александровна - профессор, д.мед.н.
Халилов Максуд Абдуразакович - доцент, д.мед.н.
Хохлов Роман Анатольевич – д.мед.н.
Шумилов Петр Валентинович - профессор, д.мед.н.
Юдина Светлана Михайловна - профессор, д.мед.н.

**№ 2
2024**
It wa founded in
2024
Is published 4 times
a year



The founder - Federal State Budgetary Educational Institution of Yhigher Education «Orel State University named after I.S. Turgenev»
(Orel State University)

EDITOR-IN-CHIEF

Irina Anatolyevna Snimshchikova – Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of Medical Institute, FSBEI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev».

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF:

Aleksey Igorevich Medvedev – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Sergey Aleksandrovich Rumyantsev – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Professor, Doctor of Medical Sciences.

MANAGING EDITOR

Irina Aleksandrovna Filina - Associate Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences.

EDITORIAL BOARD:

Aleksandr Leonidovich Alyanov - Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Olga Nikolaevna Borisova - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Tamara Nikolaevna Vasina - Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Valery Ivanovich Vishnevsky - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Oksana Nikolaevna Vladimirova - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Irina Leonidovna Drozdova - Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Maria Alekseevna Zatolokina - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Yuri Nikolaevich Zubtsov - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Ivan Genrikhovich Kozlov - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Aleksey Igorevich Krapivkin - Doctor of Medical Sciences.

Tatyana Anatolyevna Kuznetsova - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Andrian Valerievich Mamoshin - Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Ilya Vladimirovich Mikhailov - Candidate of Medical Sciences.

Yuri Mikhailovich Morozov - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Tatyana Aleksandrovna Pozdnyakova - Associate Professor, Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Elena Mikhailovna Rukavkova - Associate Professor, Candidate of Biological Sciences.

Igor Anatolyevich Saraev - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Mikhail Aleksandrovich Sevastyanov - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Victoria Gennadyevna Simonova - Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Irina Vladimirovna Spichak - Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Alexander Alexandrovich Stepchenko - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Irina Alexandrovna Tuzankina - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Maksud Abdurazakovich Khalilov - Associate Professor, Doctor of Medical Sciences.

Roman Anatolyevich Khokhlov - Doctor of Medical Sciences.

Petr Valentinovich Shumilov - Professor, Doctor of Medical Sciences.

Svetlana Mikhailovna Yudina - Professor, Doctor of Medical Sciences.

*Содержание***КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

Зубцова Т. И., Колесникова Ю. Г., Надточееева Л. А., Яшкина Е. П., Зубкова З. А., Современные особенности течения коклюша у новорожденных и детей первых месяцев жизни в орловской области.....	5
Худайназарова С. Р., Курьязова Ш. М., Микроэлементный состав волос и физическое развитие детей региона приаралья.....	12
Эргашева Н. Н., Юлдашева Г. И., Диагностика психомоторных и поведенческих расстройств по методу бейли у недоношенных детей в раннем детском периоде.....	20

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Васина Т. Н., Терехова Ю. Ю., Клейменов А. Д., Атипичный гемолитико-уремический синдром в практике педиатра	32
Крошина Л. Ю., Злобина А. В., Дифференциальная диагностика нарушений формирования пола у детей на примере клинических случаев.....	38
Контрольный список подготовки материала к отправке.....	43

Contents***CLINICAL MEDICINE***

Zubtsova T. I., Kolesnikova Y. G., Nadtocheeva L. A., Yashkina E. P., Zubkova Z. A., Modern features of pneumonia in newborns and children in the first months of life in the oreb region.....	5
Khudainazarova S. R., Kuryazova S. M., Microelement composition of hair and physical development of children in the aral region.....	12
Ergasheva N. N., Yuldasheva G. I., Method for diagnosing psycho-motor and behavioral disorders with method bayley in children born prematurely in the early childhood period.....	20

CLINICAL CASES

Vasina T. N., Terekhova J. Yu., Kleimenov A. D., Atypical hemolytic-uremic syndrome in the practice of a pediatrician.....	32
Kroshina L. Y., Zlobina A. V., Differential diagnosis of disorders of sex development in children on the example of clinical cases	38
Checklist for preparing the material for shipment.....	43

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОКЛЮША У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. И. Зубцова¹, Ю. Г. Колесникова², Л. А. Надточеева², Е. П. Яшкина³, З. А. Зубкова³

¹Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
адрес: Россия, Орёл, Комсомольская, 95

²Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой,
адрес: Россия, Орёл, Октябрьская, 4

³Управление Роспотребнадзора по Орловской области. «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области»,
адрес: Россия, Орёл, ул. Карабевская, 56

Поступила
в редакцию
19.08.2024

Поступила
после
рецензирования
04.10.2024

Принята
к публикации
06.11.2024

Аннотация. Цель. Изучение заболеваемости коклюшем у детей Орловской области, особенностей течения заболевания у детей периода новорожденности и первых трех месяцев жизни. Задачи исследования: анализ эпидемиологической обстановки по коклюшу в Орловской области за период с 2019 по 2023 годы; оценка течения заболевания у новорожденных и детей в возрасте первых трех месяцев; изучение характера иммунизации против коклюша у заболевших детей.

Материал и методы: анализ статистических отчетов Управления Роспотребнадзора по заболеваемости коклюшем у детей Орловского региона; анализ статистических отчетов инфекционных отделений НКМЦ им. З.И. Круглой в 2023 г. и историй пациентов инфекционного отделения для новорожденных НКМЦ им. З.И. Круглой.

Результаты: Установлено, что всего в регионе в 2023 г. зарегистрировано 58 случаев коклюша. Показатель заболеваемости выше среднемноголетнего и составил 8,12 на 100 000 населения. Среди всех заболевших удельный вес детей составил 87,9%, из них 72,6% находились на стационарном лечении. Превалировали пациенты первого года жизни, из них более 1/3 – в возрасте до 3 месяцев жизни. Отмечен низкий процент иммунизации у заболевших и подлежащих плановой вакцинации детей.

Заключение: Клинический симптомокомплекс заболевания сохранял классические черты: частый спастический приступообразный кашель с репризами, цианозом лица, апноэ. Заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой и легкой форме. У новорожденных тяжесть течения коклюша определяли фоновые неблагоприятные состояния. Приведен клинический пример успешного лечения коклюша у недоношенного новорожденного ребенка.

Ключевые слова: дети, коклюш, *Bordetella pertussis*, спастический кашель, вакцинация.



Для цит. Зубцова Т. И., Колесникова Ю. Г., Надточеева Л. А., Яшкина Е. П., Зубкова З. А. Современные особенности течения коклюша у новорожденных и детей первых месяцев жизни в Орловской области // Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 5-11. EDN JRZLYI

MODERN FEATURES OF PNEUMONIA IN NEWBORNS AND CHILDREN IN THE FIRST MONTHS OF LIFE IN THE OREL REGION

**T. I. Zubtsova¹, Y. G. Kolesnikova², L. A. Nadtocheeva²,
E. P. Yashkina³, Z. A. Zubkova³**

¹Orel State University named after I.S. Turgenev,
address: 95, Komsomolskaya, Orel, Russia.

²Scientific and clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglaya,
address: 4, Oktyabrskaya St., Orel, Russia

³The Office of Rospotrebnadzor in the Orel region. Center of Hygiene and Epidemiology in the Orel Region,
address: 56 Karachevskaya Street, Oryol, Russia

Received
19.08.2024

Revised
04.10.2024

Accepted
06.11.2024

Abstract. Aim. To study the Pertussis (whooping cough) incidence in children of the Orel region, and features of the disease course in newborns and infants during the first three months of life. Research objectives: analysis of the epidemiological situation of pertussis in the Orel region for the period from 2019 to 2023; assessment of the course of the disease in newborns and children aged the first three months; study of the immunization nature against pertussis in sick children.

Material and methods. analysis of statistical reports of the Office of Rospotrebnadzor on the pertussis incidence in children of the Orel region; analysis of statistical reports of infectious diseases departments of the Z.I. Krugloy NCMC in 2023 and patient histories of the infectious diseases department for newborns of the Z.I. Krugloy NCMC.

Results. It was found that a total of 58 cases of pertussis were registered in the region in 2023. The incidence rate is higher than the average for many years and amounted to 8.12 per 100,000 population. Among all the cases, the proportion of children was 87.9%, of which 72.6% were hospitalized. Patients of the first year of life prevailed, of which more than 1/3 were under the age of 3 months of life. There is a low percentage of immunization among children who are ill and who are subject to routine vaccination.

Conclusion. The clinical symptom complex of the disease retained classic features: frequent spastic paroxysmal cough with reprises, facial cyanosis, apnea. The disease occurred mainly in a moderate and mild form. In newborns, the severity of pertussis was determined by background adverse conditions. A clinical example of successful treatment of pertussis in a premature newborn baby is given.

Keywords: children, whooping cough, *Bordetella pertussis*, spastic cough, vaccination



For citations: Zubtsova T. I., Kolesnikova Y. G., Nadtocheeva L. A., Yashkina E. P., Zubkova Z. A. Modern features of pneumonia in newborns and children in the first months of life in the Orel region. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2): 5-11. EDN JRZLYI

Введение

«Коклюш – это инфекция, у которой есть и прошлое, и будущее». Это утверждение выдающегося детского инфекциониста С.Д. Носова приобрело особое звучание во второй половине прошедшего 2023 года. В данный период в странах Европы был зарегистрирован подъем заболеваемости коклюшем, особенно в группе детей 10-14 лет. В РФ рост заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах населения отмечен во многих регионах страны. Особенно высоким этот показатель оказался в г. Москва. Болели преимущественно дети раннего возраста, но наиболее тяжело – дети периода новорожденности и первых трех месяцев жизни. Летальные исходы зарегистрированы у 8 новорожденных в РФ, из них – у 3-х в г. Москва [5]. Тяжесть состояния пациентов коррелировала с наличием микстинфекций (коклюш + ЦМВИ). В связи с подъемом заболеваемости коклюшем у детей старшего возраста в региональный календарь профилактических прививок г. Москва включена вторая ревакцинация коклюша детям в возрасте 6-7 лет, ранее привитым по графику (Приказ №207 от 04.03.2022) [8]. Таким образом, коклюш – инфекция, для которой существует специфическая вакцинопрофилактика, оказалась, по образному выражению В.К. Таточенко, «недоуправляемой» и поставила новые задачи перед современной медициной.

«Коклюш – острое антропозоонозное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Bordetella* (*B. Pertussis*, *BP*), характеризуется длительным приступообразным судорожным (спастическим) кашлем, поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем» [1]. Возбудитель неустойчив во внешней среде. Основным фактором его патогенности является коклюшный экзотоксин (лимфоцитоз-стимулирующий или гистамин-стимулирующий фактор), который обеспечивает системное воздействие и формирование судорожного спастического кашля. Возбудитель давно известен, постоянно мониторируется. «В последние годы появилось много данных, расширяющих представление о возбудителе коклюшной инфекции и причинах, объясняющих усиление вирулентных свойств коклюшного микроба. Так, показано изменение набора протективных антигенов возбудителя в ответ на средовые сигналы, что предшествует мутации, селекции и появлению новых штаммов, от которых не защищают традиционные вакцины» [1]. Исследования, проведенные в Московском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, установили, что на территории РФ циркулируют штаммы *B.P.*, соответствующие трем аллелям промотора *ptx* *B.P.* – *ptxP1* (вакцинный штамм), *ptxP2* (невакцинный штамм, введенный в состав АКДС через 10 лет от начала массовой вакцинации детей) и *ptxP3* (невакцинный штамм). Последующие поиски показали, что более 90% *B.P.* несут третий тип аллели, которая приводит к увеличению продукции коклюшного экзотоксина [2]. С учетом полученных данных в ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» проводится работа по созданию новых вакцин [3]. В настоящее время показана непродолжительность постvakцинального иммунитета против коклюша (около 5-7 лет) [6]. Таким образом, текущая ситуация постоянно увеличивающейся распространенности коклюша, очевидно, обусловлена как изменчивостью возбудителя, что может вести к снижению эффективности профилактических мероприятий, так и порой необоснованными медицинскими отводами и отказом родителей от вакцинации своих детей.

Клиника коклюша у детей сохраняет свои классические черты. Однако у детей в возрасте до 1 года в течение последних 20 лет клиницисты наблюдают нарастание тяжести клинических симптомов (частота приступов спастического кашля, их интенсивность, присутствие цианоза, апноэ) [7]. Основные лабораторные признаки коклюша: лимфоцитарный лейкоцитоз, положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК *B.P.* (мазок со слизистой оболочки задней стенки глотки или носоглотки) в первые недели заболевания и выявление антител к *BP* (ИФА) в последующем. Принципы терапии разработаны и представлены в современных клинических рекомендациях. Обращается внимание на эффективность антибиотиков макролидов, возможность использования противокашлевых препаратов и иммунотерапии [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение заболеваемости коклюшем у детей Орловской области, особенностей течения заболевания у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Задачами исследования стали: анализ эпидемиологической обстановки по коклюшу в Орловской области за период 2019-2023 гг; анализ течения заболевания у новорожденных и у детей первых месяцев жизни; изучение характера иммунизации против коклюша у заболевших детей.

Материал и методы

Материалы и методы исследования: анализ статистических отчетов Управления Роспотребнадзора по заболеваемости коклюшем у детей Орловского региона; анализ статистических отчетов инфекционных отделений НКМЦ им. З.И. Круглой; истории пациентов инфекционного отделения новорожденных НКМЦ им. Круглой З.И.

Результаты и обсуждение

По данным Управления Роспотребнадзора по Орловской области на территории региона в 2023 г. зарегистрировано 58 случаев коклюша. В сравнении: в 2022 г. – 1 случай, 2020 г. – 3 случая, в 2019 г. – 44 случая. Показатель заболеваемости составил 8,12 на 100 000 населения, что в 4,5 раза ниже показателя в РФ (36,15 на 100 000 населения) и в 4,3 раза выше среднемноголетнего показателя по Орловской области (1,87:100 000 населения). На долю детского населения в 2023 г. пришлось 88% от всех заболевших (51 случай из 58). Наиболее высокие показатели заболеваемости коклюшем отмечены в Свердловском, Покровском, Корсаковском, Ливенском районах области и Орловском муниципальном округе. Возрастной состав пациентов, заболевших коклюшем, представлен в таблице 1.

Таблица 1. Возрастной состав заболевших коклюшем в Орловской области в 2023 г. (n=58)
Table 1. Age distribution of whooping cough patients in the Oryol Region in 2023 (n=58)

Возраст	абс. число	%	Показатель заболеваемости в данной возрастной группе
До 1 года	31	53,4	585,6: 100 000
1-2 года	8	13,8	69,5:100 000
3-6 лет	3	5,2	10,15:100 000
7-14 лет	8	13,8	12,6:100 000
15-17 лет	1	1,7	4,8:100 000
>18 лет и старше	7	12,1	1,2:100 000

Все случаи заболевания имели легкую и среднетяжелую форму; лишь 2 пациентов периода новорожденности лечились в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО). Диагноз коклюша у всех заболевших подтвержден методом ПЦР.

Интерес представляет вакцинальный анамнез заболевших детей. По официальным данным Управления Роспотребнадзора по Орловской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области» (2024 г.) случаи заболевания коклюшем среди пациентов до 1 года (31 ребенок) зарегистрированы у детей, не получивших иммунизации. Из 23 подлежащих иммунизации детей одну прививку (V1) имел только 1 ребенок в возрасте 10 месяцев. Среди заболевших в возрасте от 1 года и старше (20 детей) полный курс иммунизации против коклюша получили 6 детей.

В инфекционные отделения Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой (НКМЦ им. З.И. Круглой) были госпитализированы 37 пациентов, из них в возрасте 1-3 месяца – 13 детей, 4-12 месяцев – 16 пациентов, старше года – 8 больных. Примечательно, что 10 детей воспитывались в многодетных семьях, где отмечались ситуации отказов от вакцинации. Установлено 2 семейных очага заболевания. Течение коклюша у детей было типичным, чаще среднетяжелым. Осложнения в виде пневмонии диагностированы у 3 пациентов в возрасте до 1 года. Лечение соответствовало клиническим рекомендациям и обеспечило выздоровление детей. Отдельному анализу подлежали пациенты инфекционного отделения для новорожденных НКМЦ, где за 6 месяцев 2023 г. было пролечено 5 детей. Данные эпидемиологического анамнеза указывают на их инфицирование в семье. У большинства пациентов отмечена средняя степень тяжести заболевания (типичные приступы спастического кашля до 8-12 раз в сутки и чаще с репризами, апноэ, цианозом лица, чаще ночью). Наиболее тяжелое течение коклюша отмечено у недоношенного новорожденного ребенка, историю которого представляем.

Мальчик 1 месяца госпитализирован в НКМЦ им.З.И. Круглой в июле 2023 г. с жалобами на частый непродуктивный кашель, одышку с частыми апноэ (с необходимостью тактильной стимуляции дыхательных движений); затруднение носового дыхания, частые чихания, обильное вязкое слизистое отделяемое из носовых ходов; вялость, отсутствие сосания, снижение реакции на осмотр и манипуляции. Из анамнеза заболевания: болен в течение трех

дней с постепенным ухудшением состояния. В последние сутки стал очень вялым, отказался сосать. Обратились в НКМЦ им. З.И. Круглой. Госпитализирован в РАО. Анамнез жизни: от 4-й беременности с угрозой прерывания в 34 недели (отказ от госпитализации). Роды 4-е на сроке 35 недель экстренные оперативные (критическое маловодие, рубец на матке) в ДГКБ №9 г. Москвы (в этот период в городе отмечался подъем заболеваемости коклюшем). Масса тела при рождении 2340,0, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние было тяжелым за счет респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), синдрома угнетения, гипогликемии. Лечился в РАО (ИВЛ, введение курсурфа, антибиотики, антигеморрагическая терапия), затем в инфекционном отделении. Клинический диагноз: синдром дыхательного расстройства (СДР) новорожденного, врожденный везикулопустулез. Фоновое состояние: недоношенность 35 недель. Сопутствующий диагноз: церебральная депрессия новорожденного. Анемия неуточненная. Левосторонняя микротия III степени. Выписан на 12 сутки жизни с выздоровлением.

Эпидемиологический анамнез: семья – уроженцы региона Средней Азии, приехали в Орловскую область после рождения младшего ребенка в г. Москва. Троє старших детей переносят респираторные заболевания с выраженным катаральными явлениями, длительным приступообразным кашлем, рецидивами. Старшие дети госпитализированы в тот же день с мамой в инфекционное отделение НКМЦ, где лабораторно подтвержден диагноз коклюша. Данные о вакцинации у членов семьи уточнить не удалось.

Объективно: состояние тяжелое за счет инфекционного токсикоза, ДН II степени, синдрома угнетения ЦНС, метаболических нарушений, умеренных катаральных симптомов. Отмечаются признаки морфо-функциональной незрелости. Рефлексы врожденного автоматизма угнетены, отсутствует реакция на осмотр, выраженная мышечная гипотония. Иктеричность кожи в I-III зонах, мраморность, периоральный и акроцианоз, симптом «бледного пятна» 4-5 ". Умеренный ринофарингит. Грудная клетка вздута, дыхание аритмичное, до 3-х апноэ по 15" за 1 минуту, ЧДД 14-16 в 1'. SatO₂-88-97%. Периодически нуждается в тактильной стимуляции дыхательных движений. Аускультативно дыхание ослаблено с обеих сторон. После санации верхних дыхательных путей на вдохе – обилие симметричных влажных хрипов. ЧСС 155-184 в 1'. Живот умеренно вздут, печень +2,5 см, селезенка +1 см. Мочится скучно, моча мутная. В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз, незначительный лимфоцитоз. Показатели красной крови дважды снижались до уровня, диктующего необходимость трансфузий эритроцитарной массы. В биохимическом анализе крови значительное повышение СРБ. КЩС: pH 7,23, ВЕ -2,5 ммоль/л, pO₂ 22,6 мм рт.ст., pCO₂ 58,3 мм.рт.ст. На рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении очаговых и инфильтративных теней нет, на вторые сутки – картина ателектаза верхней доли правого легкого. ПЦР на ВЭБ, ЦМВИ, микоплазму, Covid – отрицательная. ПЦР на ДНК *B. pertussis* – положительная. На 8-е сутки лечения из эндотрахеального смыва получен рост *Acinetobacter baumannii*. Был обоснован клинический диагноз: коклюш, типичная форма, тяжелое течение, период спазматического кашля. Осложнение: ателектаз верхней доли правого легкого, ателектатическая пневмония, вызванная *Acinetobacter baumannii*. Сопутствующий диагноз: недоношенность 34,4 недели. Постконцептуальный возраст (ПКВ) 40 недель. Перинатальная энцефалопатия (ПЭП), синдром тонусных нарушений. Затяжная непрямая гипербилирубинемия новорожденных. Проведено лечение: ИВЛ, антибактериальная терапия (ампициллин + сульбактам, цефтриаксон, ванкомицин, флуканазол), свечи интерферона альфа 2б, глюкозосолевые растворы, трансфузии эр-массы №2, ингаляции с беродуалом, пульмикортом, бутамират. У пациента длительно сохранялись приступы кашля (даже на ИВЛ), спонтанные и при провокациях осмотром и манипуляциями. Отмечались сложности с подбором режимов проведения ИВЛ, коррекцией КЩС. Экстубирован на 28 сутки, продолжил лечение в инфекционном отделении новорожденных, затем - по совокупности патологии в отделении реабилитации.

Заключение

Проведенное исследование показало сохраняющуюся актуальность проблемы коклюша и в Орловской области. Заболевание имеет эпидемические пики, характеризующиеся цикличностью (в ситуации региона – 4 года). Показатель заболеваемости в Орловской области оказался ниже такового по стране, однако, значительно превысил предшествующие периоды. Заболевание было распространено в большинстве районов области. Основной контингент

заболевших – дети, особенно раннего возраста, с наибольшим показателем заболеваемости в возрастной группе до 1 года. Анализ клинических симптомов коклюша свидетельствует о том, что в настоящее время сохраняется основной типичный симптомокомплекс, характерный для данной инфекции. Благополучный исход заболевания у детей первых 3 месяцев жизни в наших наблюдениях, возможно, был обусловлен отсутствием у них микстинфекции, что снижало риск неблагоприятного течения и исхода коклюшной инфекции. Особо обращает на себя внимание возрастная характеристика стационарных пациентов: более 1/3 составили дети первых 3 месяцев жизни, которые еще не подлежали вакцинации и были инфицированы в семейных очагах. В целом вакцинальный анамнез заболевших детей наглядно демонстрирует необходимость активной специфической профилактики коклюша как у детей первого года жизни, так и у школьников и взрослых путем повторных ревакцинаций для достижения высокого уровня иммунологической защищенности населения в целом и обеспечения эпидемиологической безопасности новорожденных и детей первых трех месяцев жизни.

От родителей получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования пациента и его лечения (09. 04. 2024).

Список литературы

- 1.Баснакьян И.А., Сандрюкова Р.А., Мирясова Л.В. Стресс у Bordetella pertussis// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. № 3(16). С.35-38.
2. Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С. и др. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 4 (89). С.24-28.
3. Зайцева Е.М., Бажанова И.Г, Брицина М.В. и др. Бесклеточная коклюшная вакцина из антигенов свежевыделенных и вакцинных штаммов Bordetella pertussis с различными генотипическими характеристиками// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. Т.20. №4. С.68-72.
4. Клинические рекомендации. Коклюш у детей. 2019. 49с.
5. Мазанкова Л.Н. Современное состояние проблемы заболеваемости коклюшем в Российской Федерации и в Москве. 14 февраля 2024 г/ URL: pediatrics.school>events/14.02.24 – koklyush.
6. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А. и др. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 4. С.70-75.
7. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 184 с.
8. Ртищев А.И. Ни урока без кашля: коклюш. Заседание инфекционной секции Общества детских врачей в г. Москве 23 января 2024 г./<https://clck.ru/37ZRk3>.

References:

- 1.Basnakyan IA, Sandyukova RA, Miryasova LV. Stress in Bordetella pertussis. Epidemiology and vaccine prevention. 2004; 3 (16): 35-38 (In Russ.).
2. Borisova OYu, Gadua NT, Pimenova AS et al. The structure of the population of whooping cough pathogen strains in Russia. Epidemiology and vaccine prevention. 2016; 4 (89): 24-28 (In Russ.).
3. Zaitseva EM, Bazhanova IG, Britsina MV et al. Cell-free pertussis vaccine from antigens of freshly isolated and vaccine strains of Bordetella pertussis with various genotypic characteristics. Epidemiology and vaccine prevention. 20 (4): 68-72 (In Russ.).
4. Clinical recommendations. Whooping cough in children. 2019; 49 p (In Russ.).
5. Mazankova LN. The current state of the problem of whooping cough incidence in the Russian Federation and in Moscow. February 14, 2024 / URL: pediatrics.school>events/02/14.24 – koklyus (In Russ.).
6. Popova OP, Mazankova LN, Skirda TA and others. Clinical and diagnostic features of whooping cough in older children/Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019; 4: 70-75 (In Russ.).
7. Popova OP. Modern aspects of whooping cough in children: – Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 184 p (In Russ.).
8. Rtischev AI. No lesson without coughing: whooping cough. Meeting of the Infectious diseases

section of the Society of Pediatric Physicians in Moscow on January 23, 2024. URL: <https://clck.ru/37ZRk3> (In Russ.).

Сведения об авторах

Зубцова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, kloda222@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8906-3435

Колесникова Юлия Геннадьевна, заведующая отделением инфекционной патологии новорожденных БУЗ Орловской области «НКМЦ им. З.И. Круглой»

Надточеева Любовь Александровна, заведующая вторым инфекционным отделением (боксированным) БУЗ Орловской области «НКМЦ им. З.И. Круглой»

Яшкина Екатерина Петровна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Орловской области

Зубкова Зоя Анатольевна, заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области»

About the authors:

Tatyana I. Zubtsova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev; e-mail: kloda222@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8906-3435.

Yulia G. Kolesnikova, Head of the Department of Infectious Pathology of Newborns at the Scientific and clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglay of the Oryol Region.

Lyubov A. Nadtocheeva, Head of the Second Infectious Diseases Department (Boxed) at the Scientific and clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglay of the Oryol Region.

Ekaterina P. Yashkina, Head of the Epidemiological Surveillance Department of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Oryol Region.

Zoya A. Zubkova, Head of the Epidemiological Department, Epidemiologist at the Center for Hygiene and Epidemiology in the Oryol Region

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Zubtsova T. I., Kolesnikova Y. G., Nadtocheeva L. A., Yashkina E. P., Zubkova Z. A., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ВОЛОС И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РЕГИОНА ПРИАРАЛЬЯ

С. Р. Худайназарова, Ш. М. Курьязова

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,
адрес: Узбекистан, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223

Аннотация. Цель. Изучить элементный состав волос и физическое развитие детей возрастной категории 7-11 лет в регионе Приаралья.

Материал и методы: . В исследование были включены 240 практически здоровых школьников в возрасте 7-11 лет, проживающие в регионе Приаралья (Хорезмская область), контрольную группу составили 60 детей г. Ташкента.

Результаты: Результаты проведенных исследований состава волос и состояния здоровья 240 школьников, проживающих в Хорезмской области, показали функциональные нарушения различных систем, в том числе костно-мышечного аппарата, вегетативной нервной системы, органов пищеварительного тракта, заболеваний мочеполовой системы, а также отклонения в физическом развитии. У детей основной группы региона Приаралья в составе волос установлены высокие концентрации содержания натрия и хлора; другие основные элементы, как Со, Си, Cr, K, Ca, Zn имели низкие значения.

Заключение: В данном исследовании было обнаружено негативное влияние экологических факторов региона Приаралья на здоровье детей, что приводит к дисбалансу макро- и микроэлементов в организме, нарушению физического развития, способствует снижению иммунной реактивности организма и развитию различных заболеваний.

Ключевые слова: дети, волосы, микроэлемент, Приаралье, физическое развитие.

Поступила
в редакцию
21.08.2024

Поступила
после
рецензирования
07.10.2024

Принята
к публикации
08.11.2024



Для цит. Худайназарова С. Р., Курьязова Ш. М. Микроэлементный состав волос и физическое развитие детей региона приаралья // Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 12-19. EDN IKKUNW

MICROELEMENT COMPOSITION OF HAIR AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN IN THE ARAL REGION**S. R. Khudainazarova, S. M. Kuryazova***Tashkent Pediatric Medical Institute,
address: Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad District, 223 Bogishamol Street*Received
21.08.2024Revised
07.10.2024Accepted
08.11.2024**Abstract. Aim.** To study the elemental composition of hair and physical development of children in the age category of 7-11 years old in the Aral Sea region.**Material and methods.** The study included 240 practically healthy schoolchildren aged 7-11 years living in the Aral Sea region (Khorezm region) and the control group consisted of 60 children of Tashkent city.**Results.** The results of studies on hair composition and health status of 240 schoolchildren residing in the Khorezm region revealed functional impairments in various systems, including the musculoskeletal system, autonomic nervous system, digestive tract organs, diseases of the genitourinary system, as well as deviations in physical development. In children of the main group from the Aral Sea region, hair analysis revealed high concentrations of sodium and chlorine; other major elements, such as Co, Cu, Cr, K, Ca, and Zn, were found at low levels.**Conclusion.** It was found in this study that the negative impact of environmental factors of the Aral Sea region on children's health leads to an imbalance of macro- and microelements in the body, to physical development disorders, contributes to a decrease in the immune reactivity of the body and further leads to the development of various ecopathological diseases.**Keywords:** children, hair, microelements, Aral Sea region, physical development.

For citations: Khudainazarova S. R., Kuryazova S. M. Microelement composition of hair and physical development of children in the aral region. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2): 12-19. EDN IKKUNW

© Khudainazarova S. R., Kuryazova S. M., 2024

Введение

Неблагоприятная экологическая обстановка в регионе Приаралья требует к себе пристального внимания в связи с ухудшением состояния здоровья населения. Частота встречаемости морфофункциональных отклонений, рост хронических заболеваний со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной системы у детей значительно выше в регионе Приаралья по сравнению с другими областями Узбекистана. Повышенный уровень загрязнения окружающей среды региона Приаралья в большей степени влияет на организм растущего поколения, что обуславливает необходимость своевременной разработки критериев и подходов регионального масштаба к диагностике донозологических состояний организма. Вода - главный источник жизни человека, а питьевая вода остаётся важной проблемой не только для Узбекистана, но и для всех стран Центральной Азии. По данным Мамбеткаримова Г.А., при исследовании питьевой воды обнаружены в малых концентрациях токсические элементы и соли тяжелых металлов [5]. Прием некачественной питьевой воды имеет особое влияние на организм и играет немаловажную роль во многих физиологических процессах. Особую роль для здоровья детей и взрослых играет роль микро- и макроэлементы, от которых зависят многие физиологические и биологические процессы организма, в частности адаптация в патофизиологических условиях. Впервые А.П. Авцыным (1991) введено понятие о микроэлементозах, дисбалансе микроэлементов и нарушениях процессов, в которых они участвуют. В организме ребенка до периода школьного возраста имеются функциональные особенности, и причины дисбаланса элементов в организме зависят от многих факторов: особенностей условий проживания, неблагоприятного воздействия окружающей среды, продуктов питания, психосоматических расстройств, полипрагмазии во время заболеваний и др. [1,5,6,7,8,9]. На сегодняшний день в функционировании иммунной системы важную роль играют микроэлементы, в частности Zn, который является одним из регуляторов развития и функционирования как гуморального, так и клеточного иммунитета [1,2,5]. Нехватка цинка в организме у часто болеющих детей или при недостаточности питания приводит к нарушению иммунных процессов, высокой восприимчивости к различным инфекционным агентам. В иммунологической реактивности организма так же участвует другой важный микроэлемент-селен: белок в виде селенопротеинов, обладая антиоксидантным действием, присутствует во многих физиологических процессах, способствует правильному функционированию щитовидной и вилочковой железы. Различные степени анемии, такие, как часто встречающаяся коморбидная патология, во многом зависит от концентрации ферритина и трансфертина. Концентрация и усвоение в организме железа часто обусловлено и содержанием меди. В противоинфекционной защите большая роль отводится витамину D и обмену кальция [2,9,11]. Множество научных публикаций о нарастающем экологическом неблагополучии, обуславливающем высокое содержание различных токсических биохимических элементов в детском организме, свидетельствует об актуальности данной проблемы [2, 4, 6,11]. По данным А.В. Скального [8] имеется корреляционная связь между уровнем элементного состава волос, физического развития и объемом головы детей. Анализируя обзор литературы, можно отметить, что в регионе Приаралья изучение биоэлементного состава волос у практически здоровых детей младшего школьного возраста проводилось недостаточно [2, 9].

Цель исследования. Изучить элементный состав волос и физическое развитие детей возрастной категории от 7 -11 лет, проживающих в регионе Приаралья.

Материал и методы

В исследование были включены 240 практически здоровых школьников в возрасте 7-11 лет, проживающие в регионе Приаралья (Хорезмская область), эти дети вошли в основную группу. Контрольную группу составили 60 детей г. Ташкента. Для оценки физического развития использовались рекомендации Всемирной организации здравоохранения Antroplus (2009). При работе были соблюдены этические принципы Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000). От каждого родителя получено добровольное согласие на проведение микроэлементного анализа волос. Элементный состав волос детей изучали в лаборатории экологии и биотехнологии Института ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан. Результаты данных элементного состава волос сверялись со стандартами МАГАТЭ Algae IAEA 0393 и Lichen IAEA 336, а также NIST Standard Reference Material 1572 – CITRUS LEAVES. Статистическую обработку данных проводились

программой Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований состава волос и состояния здоровья 240 школьников возраста 7-11 лет, проживающих в Хорезмской области, показали, что среди этой категории детей выявляются функциональные нарушения различных систем, в том числе костно-мышечного аппарата, вегетативной нервной системы, органов пищеварительного тракта, а также диагностированы отклонения в физическом развитии.

У детей основной группы отмечены различные отклонения в физическом развитии: белково-энергетическая недостаточность питания (БЭНП) среди мальчиков (26,2%) и девочек (14,1%); дефицит массы тела соответствовал -2-3 стандартного отклонения (СО); показатели роста тела также соответствовали -2-3СО. Городские дети г. Ташкента, составляющие группу сравнения, по дефициту массы тела имели среднюю степень БЭНП, причем чаще среди мальчиков (13,3%) по сравнению с девочками (3,3%). По данным рост/масса тела умеренная степень БЭНП чаще встречалась среди девочек (23,3%), у мальчиков (3,3 %). В контрольной группе 10% детей имели избыточную массу тела (+ 2 + 3СО) и ожирение -(> + 3 СО), причем среди девочек контрольной группы избыточная масса тела составила 3,3 %. В основной группе детей не наблюдалось увеличение массы и роста. Дисгармоничное физическое развитие отмечено у 25,2% детей. Распространенность функциональных отклонений и частота встречаемости хронических болезней среди младших школьников 7-11 лет в регионе Приаралья составило 45,6%, в контрольной группе – 15,2%

В регионе Приаралья при изучении элементного состава волос у школьников выявлено высокое содержание натрия и хлора (таблица 1.), что характерно для ряда районов этого региона из-за употребления некачественной питьевой воды.

Таблица 1. Показатели некоторых элементов в волосах детей 7-11 лет (мкг/г)

Элемент	Ургенчский район	Багатский район	г.Ташкент	Референтные значения
	M±m	M±m	M±m	
I	0.48±0.19	1.2±0.39	0.5±0.13	0.8-1.5
Cl	5000±2500	4800±1900	3100±1100	1000-2000
Cu	9.1±1.3	12±3.9	7.4±0.58	15-20
Mn	0.98±0.19	1.2±0.22	0.56±0.14	0.45-1.0
Na	1000±530	980±310	680±340	250-800
K	540±160	510±92	680±390	800-1000
Ca	970±240	960±130	880±150	1000-1500
Cr	0.15±0.037	0.12±0.012	0.11±0.0056	0.35-1.0
Zn	130±26	140±26	146±16	150-250
Co	0.025±0.0028	0.038±0.0052	0.093±0.016	0.05-0.1
Se	0.38±0.029	0.38±0.025	0.38±0.024	0.35-1.0

Table 1. Indicators of some elements in children's hair 7-11 years old ($\mu\text{g/g}$)

Element	Urgench district	Bagat district	Tashkent	Reference
	M \pm m	M \pm m	M \pm m	
I	0.48 \pm 0.19	1.2 \pm 0.39	0.5 \pm 0.13	0.8-1.5
Cl	5000 \pm 2500	4800 \pm 1900	3100 \pm 1100	1000-2000
Cu	9.1 \pm 1.3	12 \pm 3.9	7.4 \pm 0.58	15-20
Mn	0.98 \pm 0.19	1.2 \pm 0.22	0.56 \pm 0.14	0.45-1.0
Na	1000 \pm 530	980 \pm 310	680 \pm 340	250-800
K	540 \pm 160	510 \pm 92	680 \pm 390	800-1000
Ca	970 \pm 240	960 \pm 130	880 \pm 150	1000-1500
Cr	0.15 \pm 0.037	0.12 \pm 0.012	0.11 \pm 0.0056	0.35-1.0
Zn	130 \pm 26	140 \pm 26	146 \pm 16	150-250
Co	0.025 \pm 0.0028	0.038 \pm 0.0052	0.093 \pm 0.016	0.05-0.1
Se	0.38 \pm 0.029	0.38 \pm 0.025	0.38 \pm 0.024	0.35-1.0

Некоторые основные элементы, необходимые для роста и развития детей, имели низкие значения: кобальт - Со, медь - Си, хром - Сг, калий К, кальций - Са и цинк - Zn (таблица 1).

В городе Ургенч и Ургенчском районе региона Приаралья в волосах детей установлено пониженное содержание цинка и калия, а в других районах наблюдалось пониженное содержание кобальта, меди и хрома. Установлена корреляционная связь между респираторными заболеваниями, функциональными отклонениями и микроэлементным составом (таблица 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между физическим развитием, заболеваниями и микроэлементами

	Cl	Na	Cr	Fe	Cu	Br	I	Zn
Острые респираторные заболевания	-0,57	-0,51				-0,56		
Хронический тонзиллит	0,56	0,62	0,53	0,54			0,51	0,56
Хронический энтероколит					0,95		0,58	
Масса тела								0,60
Рост			0,53					0,63

Table 2. Correlations between physical development, diseases and microelements

	Cl	Na	Cr	Fe	Cu	Br	I	Zn
Acute respiratory diseases	-0,57	-0,51				-0,56		
Chronic tonsillitis	0,56	0,62	0,53	0,54			0,51	0,56
Chronic enterocolitis					0,95		0,58	
Weight								0,60
height			0,53					0,63

Наиболее значительная сильная положительная корреляционная связь имелась между микроэлементом медь и хроническим энтероколитом.

Кобальт играет важную роль в организме, и прежде всего, участвует в обмене витамина B12. Нехватка кобальта часто приводит к обострению нервных заболеваний, усталости, утомлению и раздражительности, снижению работоспособности и физической активности [3].

В обеих группах наблюдался дисбаланс элементов в волосах. У детей сравнительной группы были снижены медь, железо, хром, кальций, йод по сравнению с референтными значениями и повышен хлор. Дефицит таких элементов в волосах, как Ca, Fe, Co, Cu, приводит к различным видам анемии, функциональным и патологическим нарушениям ЖКТ, а также к вторичным иммунодефицитным состояниям и нарушениям физического развития. Выявлена положительная корреляционная связь между цинком и ростом детей; цинком и массой тела, окружностью грудной клетки. Последствия влияния неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды в регионе Приаралья отражается на росте и развитии ребенка с момента рождения и последующие годы его жизни, что во многом приводит к бессимптомному течению заболеваний.

Заключение

Таким образом, у практически здоровых детей, живущих в неблагоприятной среде обитания, установлена взаимосвязь между уровнем содержания различных элементов организма, физическим развитием и морфофункциональными отклонениями у школьников. Глобальная проблема высыхания Аральского моря пагубно влияет на население региона Приаралья. Проблема некачественной питьевой воды, употребление пищи с низким содержанием Ca, Mn, Zn влияет на здоровье детей не только данного региона, но и всего населения страны.

Негативное влияние различных экологических факторов на детей региона Приаралья проявляется дисбалансом макро- и микроэлементов, дисгармоничным физическим развитием, а также приводит к развитию функциональных и хронических заболеваний. Диагностика и раннее устранение дисбаланса элементного статуса у детей улучшит не только качество жизни, но и показатели здоровья.

Список литературы

1. Абдельразиг М. Абдельбаги, Мараим А. Гилани М., Али Э. Шарф Элдин. Концентрация микроэлементов в волосах человека как биомаркер загрязнения окружающей среды // Международный журнал научных исследований и инновационных технологий. 2017. Том. 4. № 2. С. 1-11.
2. Заболотских, В.В., Васильев А. В., Терещенко Ю. П. Методология оценки рисков здоровью населения урбанизированных территорий // Известия Самарского научного центра академии наук. 2016. Т. №2. С. 284–289.
3. Исанкина Л.Н., Лобанова Ю.Н., Волок В.П., Кулеш В.И., Скальный А.В. возрастные особенности содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах часто болеющих детей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2019. № 8. С. 44-52.
4. Курьязова Ш.М., Худайназарова С.Р., Данилова Е.А. Элементный состав волос у детей младшего школьного возраста региона Приаралья // Вестник ассоциации врачей Узбекистана. 2022. №1. С. 87-91.
5. Мамбеткаrimов Г.А., Жилемуратова Г.К., Утемуратова К.С. Роль водного фактора Приаралья в формировании здоровья детей // Бюллетень Науки и Практики. 2016. №6. С.85-89.
6. Намазова-Барanova Л.С., Елецкая К.А., и др. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования//Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15. № 4. С. 333-342.
7. Плотникова М.О., Снимщикова И.А., Шманева И.А., Снимщикова А.Д. Особенности иммунного статуса у длительно и часто болеющих детей//Учёные записки. 2014. Т.1. № 7.С. 102-104.
8. Скальный А. В, Тиньков А.А., и др. Содержание микроэлементов и электролитов в волосах у женщин с естественной и искусственной беременностью // Биологические исследования микроэлементов. 2018. Т. 181. № 1. С. 1-9.

9. Худайназарова С. Р., Алиева Н. Р., Курязова Ш. М. Оценка физического развития младшего школьного возраста Дети Приаралья // Журнал Хунаньского университета. Естественные науки. 2021. Т. 48. №. 7. С 169-175.

10. Худайназарова С.Р., Данилова Е.А., Курязова Ш.М. Взаимосвязь здоровья и элементного состава волос у детей дошкольного возраста Приаралья // Азиатский журнал фармацевтических и биологических исследований. 2022. Т. 11 .№ 1. С. 38-45.

11. Шашель В.А., Маталаева С.Ю. Микроэлементный состав волос как маркер коморбидных состояний у детей с желчнокаменной болезнью, проживающих в экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 173. № 1.С 76-83.

References:

1. Abdelrazig M. Abdelbagi, Maraim A. Gilani M., Ali E. Sharf Eldeen. Concentrations of trace elements in human hair as a biomarker expose to environmental contamination. International Journal of Scientific Research and Innovative Technology. 2017; 4 (2):1-11 (In Russ.).
2. Zabolotskikh, V.V., Vasilyev A.V., Tereshchenko Yu.P. Methodology for assessing health risks of the population of urbanized territories. News of the Samara Scientific Center of the Academy of Sciences, 2016; 5 (2): 284–289 (In Russ.).
3. Isankina L.N., Lobanova Yu.N., Volok V.P., Kulesh V.I., Skalny A.V. age-related features of the content of essential and toxic elements in the hair of frequently ill children. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; (8): 44-52(In Russ.).
4. Kuryazova Sh.M., Khudaynazarova S.R., Danilova E.A. Elemental composition of hair in children of primary school age in the Aral Sea region. Bulletin of the Association of Doctors of Uzbekistan. 2022; (1): 87-91(In Russ.).
5. Mambetkarimov G.A., Zhiemuratova G.K., Utemuratova K.S. The role of the Aral Sea water factor in the formation of children's health. Bulletin of Science and Practice. 2016; (6):85-8(In Russ.).
6. Namazova-Baranova L.S., Eletskaya K.A. and others. Assessment of the physical development of children of middle and high school age: analysis of the results of a one-time study. Pediatric pharmacology. 2018; 15(4): 333–342 (In Russ.).
7. Plotnikova M.O., Snimshchikova I.A., Shmaneva I.A., Snimshchikova A.D. Features of the immune status in long-term and frequently ill children. Scientific notes. 2014; 1 (7): 102–104(In Russ.).
8. Skalny A.V., Tinkov A.A., et al. The content of microelements and electrolytes in the hair of women with natural and artificial pregnancy // Biological studies of microelements. 2018; 181(1): 1-9 (In Russ.).
9. Khudaynazarova S. R., Aliyeva N. R., Kuryazova S. M.. Assessment of the physical development of young school age Children of aral region. Journal of Hunan University (Natural Sciences.2021; 48 (7): 169-175 (In Russ.).
10. Khudaynazarova S.R., Danilova E.A., Kuryazova Sh.M. Interrelation of health and hair elemental composition in children of prior school age in the aral region. Asian journal of Pharmaceutical and biological research. 2022; 11(1):38-45 (In Russ.).
11. Shashel V.A., Matalaeva S.Yu. Microelement composition of hair as a marker of comorbid conditions in children with cholelithiasis living in environmentally unfavorable areas of the Krasnodar region. Experimental and clinical gastroenterology. 2020; 173(1): 76-83 (In Russ.).

Сведения об авторах

Курязова Шарофат Машариповна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии №2, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, e-mail: sharofat330@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8975-6597

Худайназарова Саломат Рузибаевна, PhD, доцент кафедры госпитальной педиатрии №2, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан, e-mail: sarvarbekh_95@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4094-8395

About the authors:

Kuryazova Sharofat Masharipovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: sharofat330@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8975-6597

Khudainazarova Salomat Ruzibaevna, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: sarvarbekh_95@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4094-8395

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Khudainazarova S. R., Kuryazova S. M., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ДИАГНОСТИКА ПСИХОМОТОРНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПО МЕТОДУ БЕЙЛИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ПЕРИОДЕ

Н. Н. Эргашева, Г. И. Юлдашева

*Ташкентский Государственный медицинский университет,
адрес: Узбекистан, Ташкент, Фаробий, 2.*

Поступила в редакцию 16.08.2024

Аннотация. Цель. Цель. Диагностика психомоторных и поведенческих расстройств у детей, рожденных недоношенными и с низкой массой тела, для дальнейшей коррекции в раннем детском возрасте.

Материал и методы: В исследование были включены 90 детей (основная группа), рожденные недоношенными. Контрольную группу составили 30 практически здоровых доношенных детей. Все дети проходили лечение в отделении патологии новорожденных 1-ой Городской клинической детской больницы и в Городском перинатальном центре (г. Ташкент), амбулаторный осмотр детей проведен в семейной поликлинике № 17 г. Ташкента в 2021 – 2022 гг. Оценка психомоторного и поведенческого развития осуществлялась в республиканской детской психоневрологической больнице имени У. Курбанова.

Результаты: В данной статье рассмотрено психомоторное развитие детей, рожденных недоношенными с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела в раннем детском периоде. Исследование проведено с помощью теста Бейли, который оценивает умственное, двигательное, а также поведенческое развитие детей раннего возраста. В Республиканской детской психоневрологической больнице имени У. Курбанова нами была проведена оценка психомоторного и поведенческого развития 90 недоношенных детей в динамике, от 6 месяцев корrigированного возраста до 3х лет. Результаты исследования позволили определить конкретный возраст, отставание недоношенных детей от своих сверстников аналогичного возраста, рожденных доношенными, в различных сферах развития. Отставание недоношенных детей на третьям году жизни в моторном развитии, по сравнению с группой контроля, показало следующие результаты: дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, отставали в среднем на $4,3 \pm 1,48$ месяцев, дети с очень низкой массой тела - на $4,6 \pm 0,41$ месяцев и дети с низкой массой тела - на $3,1 \pm 0,46$ месяцев в корrigированном возрасте. Также была отмечена задержка в психическом развитии, по сравнению с группой контроля: дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, отставали в среднем на $4,8 \pm 1,08$ месяцев, дети с очень низкой массой тела - на $4,2 \pm 0,62$ месяцев и дети с низкой массой тела - на $3,3 \pm 0,53$ месяцев, соответственно.

Заключение: Полученные результаты дают детальное представление о психомоторном состоянии ребёнка, указывают на возникновение возможных проблем в психомоторном развитии и на необходимость тщательного динамического наблюдения за недоношенными детьми.

Ключевые слова: недоношенность, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, гестационный возраст, преждевременные роды.



Для цит. Эргашева Н. Н., Юлдашева Г. И. Диагностика психомоторных и поведенческих расстройств по методу бейли у недоношенных детей в раннем детском периоде // Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 20-31. EDN IPINTU

A METHOD FOR DIAGNOSING PSYCHO-MOTOR AND BEHAVIORAL DISORDERS WITH METHOD BAYLEY IN CHILDREN BORN PREMATURELY IN THE EARLY CHILDHOOD PERIOD**N. N. Ergasheva, G. I. Yuldasheva***Tashkent state medical university,
address: Uzbekistan, Tashkent, Farobiy, 2.*Received
16.08.2024Revised
04.10.2024Accepted
07.11.2024**Abstract. Aim.** Diagnosis of psychomotor and behavioral disorders in prematurely born and low-weight infants for further correction in early childhood.**Material and methods.** The study included 90 children (the main group) who were born prematurely. The control group consisted of 30 practically healthy full-term infants. All children were treated in the Neonatal Pathology Department of the 1st City Clinical Children's Hospital and in the City Perinatal Center, and the children were examined on an outpatient basis at Family Polyclinic No. 17 in Tashkent in 2021-2022.**Results.** In this article, we have enlightened the psycho-motor development of children born prematurely with extremely low, very low and low body weight in early childhood. The research was conducted using the Bailey test, which evaluates the mental, motor, and behavioral development of young children. We evaluated the psycho-motor and behavioral development of 90 premature infants in dynamics, from 6 months of corrected age to 3 years. The results of the study showed the specific age lag of premature infants from their peers of a similar age born full-term, in different areas of development. The lag of premature infants in the third year of life in motor development compared to the control group showed the following results: children born with extremely low body weight lagged by an average of $4.3 \pm 1.48^*$ months, children with very low body weight by $4.6 \pm 0.41^*$ months and children with low body weight by 3.1 ± 0.46 months at the corrected age. And also, the lag in mental development compared to the control group showed the following results: children born with extremely low body weight lagged by an average of $4.8 \pm 1.08^*$ months, children with very low body weight by $4.2 \pm 0.62^*$ months and children with low body weight by 3.3 ± 0.53 months at the corrected age.**Conclusion.** It was found that the results obtained using the Bailey scale give a detailed idea of the child's psychomotor state and may indicate the occurrence of possible problems in psychomotor development and the need for careful dynamic monitoring of premature infants.**Keywords:** prematurity, extremely low body weight, very low body weight, gestational age, premature birth.

For citations: Ergasheva N. N., Yuldasheva G. I. Method for diagnosing psycho-motor and behavioral disorders with method bayley in children born prematurely in the early childhood period. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2): 20-31. EDN IPIHTU

Введение

Несмотря на положительную динамику в системе неонатального ухода, преждевременные роды по-прежнему остаются ведущей причиной формирования неврологической инвалидности у детей. Благодаря внедрению современных медицинских технологий в развитых странах, дети с экстремально низкой массой тела выживают. В Республике Узбекистан организованы перинатальные центры, которые осуществляют высококвалифицированную медицинскую помощь младенцам, включая реанимацию и интенсивную терапию. Младенцы, рожденные преждевременно, обычно демонстрируют нарушения в нейродинамике [1,2]. Самыми важными показателями нормального роста и развития ребёнка являются моторное, умственное, включая развитие речи, и поведенческое развитие. Для того, чтобы эти все показатели соответствовали развитию ребенка, очень важное значение имеет правильно и оптимально выбранный подход к терапии и уходу за недоношенным ребенком в семье. Незрелость структуры мозга ребёнка оказывает непосредственно прямое влияние на неврологический прогноз глубоко недоношенных детей. Оптимальным решением для обследования недоношенных детей в психомоторной и поведенческой сфере является шкала Бейли [1].

Обследования по шкале Бейли признано в мире как «золотой стандарт» в оценке развития детей в раннем детском возрасте. Тест показан следующим категориям детей: недоношенные, с ишемией головного мозга, перинатальной патологией, судорожным синдромом; здоровым детям с целью профилактики и предотвращения неврологических расстройств до проявлений симптомов болезни. При помощи теста Бейли вычисляется индекс психического развития (ИПР) и индекс психомоторного развития (ИПМР) [5,6]. По Реестру Республики Узбекистан (<https://gender.stat.uz>), зарегистрированы следующие показатели рождаемости недоношенных детей: в 2018 г – 28,9 тыс., 2019 г -30,3 тыс., 2020 г – 27,8 тыс. и 2021 г – 26,5 тыс., исходя из всего населения РУз. Источники показывают, что нервно-психические патологии и болезни центральной нервной системы зависят от тактики ведении недоношенного ребенка в перинатальном возрасте. Первые три месяца в постнатальном периоде являются решающим возрастом для выживания недоношенных детей, так как врачи не могут заранее предсказать исход течения перинатального периода, которые тесно связаны со своевременно и правильно проведенными лечебными и реабилитационными мероприятиями. Оценка психомоторного развития в раннем детском периоде играет значительную роль в последующих этапах развития младенца [8,12].

Цель исследования. Диагностика психомоторных и поведенческих расстройств у детей, рожденных недоношенными и с низкой массой тела, для дальнейшей коррекции в раннем детском возрасте.

Материал и методы

В исследование были включены 90 детей (основная группа), рожденные недоношенными. Все дети проходили лечение в отделении патологии новорожденных 1-ой Городской клинической детской больницы и в Городском перинатальном центре г. Ташкента, амбулаторный осмотр детей проведен в семейной поликлинике № 17 г. Ташкента в 2021 – 2022 гг. Оценка психомоторного и поведенческого развития осуществлялась в республиканской детской психоневрологической больнице имени У. Курбанова. Возраст детей на момент обследования варьировал от 0 до 3 лет (36 месяцев), составив в среднем 18,9 месяцев. В основной группе наблюдалось 90 детей (50 мальчиков - 55,6% и 40 девочек - 44,4%), рожденных недоношенными, контрольную группу составили 30 практически здоровых доношенных детей (17 мальчиков - 56,7%, 13 девочек - 43,3%) аналогичного возраста. В зависимости от массы тела дети основной группы были разделены на 3 группы: в I группу вошли 45 (50%) детей с низкой массой тела (НМТ) при рождении, из них 26 (52%) мальчика и 19 (47,5%) девочек; во II группу – 30 (33,3%) с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении, из них 17 (34%) мальчиков и 13 (32,5%) девочек; III группу с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении составили 15 детей (16,6%) – из них 7 (14%) мальчиков и 8 (20%) девочек. Для оценки психомоторного развития недоношенных детей был выбран тест по шкале Бейли, который используется для исследования развития детей от 1 до 42 месяцев. Тест Бейли состоит из трёх шкал: когнитивная шкала, моторная шкала, поведенческая шкала [3,4]. Полученные результаты оцениваются с помощью следующей классификации

(таблица 1).

Таблица 1. Классификация по индексам психического и психо-моторного развития детей по шкале Бейли (Bayley Scales of Infant Development)

Показатели ИПР, ИПМР (в перцентилях)	Классификация
115<	Опережающее развитие
85-114	В пределах нормы
70-84	Отставание в развитии
69>	Значительное отставание развития

Примечание: ИПР-индекс психического развития, ИПМР-индекс психо-моторного развития.

Table 1. Classification according to indices of mental and psychomotor development of children on the Bayley Scale (Bayley Scales of Infant Development)

Indicators of motor development index, mental development index (in percentiles)	Classification
115<	Advanced development
85-114	Within the normal range
70-84	Lag in development
69>	Significant development

Обследование поведенческого развития проводится с помощью 4-х субтестов: моторные функции, внимание/мобилизация, ориентация/вовлеченность, эмоциональная уравновешенность. В итоге все четыре показателя суммируются и классифицируются согласно возраста младенца (таблица 2) [3,4].

Таблица 2. Классификация поведенческой шкалы в возрастных группах по Бейли

Возраст ребёнка	Не оптимальный результат (в перцентилях)	Сомнительный результат (в перцентилях)	В пределах нормы (в перцентилях)
1-5 месяцев	18-60	61-66	67-90
6-12 месяцев	28-104	105-112	113-140
13-42 месяцев	26-93	94-102	103-130

Table 2. Classification of the Behavioral Scale by Age Group according to Bailey

Age of children	The child's age is not an optimal result (in percentiles)	Questionable result (in percentiles)	Within the normal range (in percentiles)
1-5 month	18-60	61-66	67-90
6-12 month	28-104	105-112	113-140
13-42 month	26-93	94-102	103-130

При работе были соблюдены этические принципы Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000). От родителей каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и обсуждение

Анализы проведенного тестирования показывают, что обследованные дети трёх групп отстают в когнитивном и моторном развитии. Нами был определён индекс моторного развития (ИМР), включавший в себя анализ крупной и мелкой моторики. Так, крупная моторика оценивалась по следующим показателям: моторика верхних и нижних конечностей и туловища, статика движений, динамическое движение, локомоция, координация и равновесие тела в пространстве.

В таблице 3 представлены данные ИМР у детей с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела по сравнению с группой контроля на первом году жизни.

Таблица 3. Сравнение ИМР между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на первом году жизни

Степень тяжести	ГК (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	3 (10%)	4 (26,7%)*	13 (43,3%)*	21(46,7%)*
Умеренная	1 (3,3%)	6 (40%)	9 (30%)*	14 (31,1%)*
Выраженная	0	3 (20%)	5 (16,7%)*	3 (6,7%)
Норма	26 (86,7%)	2 (13,3%)	3 (10%)	7 (15,5%)

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с контрольной группой. ЭНМТ-экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 3. Comparison of motor development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 1st years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	3 (10%)	4 (26,7%)*	13 (43,3%)*	21(46,7%)*
Moderate	1 (3,3%)	6 (40%)	9 (30%)*	14 (31,1%)*
Pronounced	0	3 (20%)	5 (16,7%)*	3 (6,7%)
Standard	26 (86,7%)	2 (13,3%)	3 (10%)	7 (15,5%)

Notes -* (p<0,05) – the reliability of the difference with CG- control group.. ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Как видно из таблицы 3, у детей на первом году жизни в группах ЭНМТ, ОНМТ и НМТ показатели по сравнению с шестью месяцами практически не менялись. Так, по выраженности нарушений достоверно преобладала задержка моторных навыков лёгкой степени – 4 (26,7%), 13 (43,3%) и 21(46,7%) соответственно массе тела при рождении. Тогда как в группе контроля данные нарушения встречались лишь в 3 (10%) случаев (p<0,05). Умеренная степень отклонений ИМР была значимо выше в группе детей с ОНМТ – 9 (30%) и НМТ – 14 (31,1%). Выраженная степень преобладала у пациентов ЭНМТ и ОНМТ – 3 (20%) и – 5 (16,7%), соответственно; дети контрольной группы выраженных нарушений не имели. Установлено, что дети, рожденные с ЭНМТ, отставали от контрольной группы в среднем на $6,2 \pm 1,2^*$ месяцев, дети с ОНМТ - на $5,7 \pm 0,8$ месяцев и дети с НМТ - на $4,7 \pm 0,88^*$ месяцев в корректированном возрасте. Во всех исследуемых группах были отмечены дети с оптимальными показателями ИМР: ЭНМТ – 2 (13,3%); ОНМТ – 3 (10%); НМТ – 7 (15,5%), КГ – 26 (86,7%).

На втором году жизни у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ, сохранялось достоверное преобладание отклонений ИМР лёгкой степени (p<0,05), с небольшим приростом в процентном соотношении, тогда как показатели изменений умеренной и выраженной степени уменьшились (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение ИМР между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на втором году жизни

Степень тяжести	ГК (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ(n = 45)
Лёгкая	2 (6,7%)	7 (46,7%)*	16 (53,3%)*	23 (51,1%)*
Умеренная	1 (3,3%)	4 (26,7%)*	5(16,7%)*	12(26,7%)
Выраженная	0	1 (6,6%)	4 (13,3%)*	2 (4,4%)*
Норма	27(90%)	3 (20%)*	5 (16,7%)*	8 (17,8%)*

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с группой контроля (ГК). ЭНМТ-экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 4. Comparison of motor development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 2nd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	2 (6,7%)	7 (46,7%)*	16 (53,3%)*	23 (51,1%)*
Moderate	1 (3,3%)	4 (26,7%)*	5(16,7%)*	12(26,7%)
Pronounced	0	1 (6,6%)	4 (13,3%)*	2 (4,4%)*
Standard	27(90%)	3 (20%)*	5 (16,7%)*	8 (17,8%)*

Notes -* ($p<0,05$) – the reliability of the difference with CG. - control group . ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Так, в группе ЭНМТ нарушения лёгкой степени отмечались у 7 (46,7%) пациентов, ОНМТ – 16 (53,3%), НМТ – 23 (51,1%). В ГК данные изменения регистрировались в 6,7% случаев. Умеренная степень была выявлена у 26,7% детей, рожденных с ЭНМТ, 16,7% – ОНМТ и 26,7% пациентов с НМТ. Выраженная степень достоверно выше ($p<0,05$), определялась в группах ОНМТ и НМТ – 4 (13,3%) и 2 (4,4%) соответственно. В группе контроля этих нарушений обнаружено не было. Отставание недоношенных детей на втором году жизни в моторном развитии по сравнению группой контроля показывали следующие результаты: дети, рожденные с ЭНМТ, отставали в среднем на $4,7 \pm 1,1^*$ месяцев, дети с ОНМТ- на $4,1 \pm 0,6$ месяцев и дети с НМТ- на $3,9 \pm 0,83$ месяцев в корrigированном возрасте.

На третьем году жизни из общего числа обследованных детей всех групп статистически значимо преобладали расстройства ИМР лёгкой степени ($p<0,05$), также с приростом в процентном соотношении (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение ИМР между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на третьем году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n=15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	1(3,3%)	9 (60%)*	21(70%)*	26(57,8%)*
Умеренная	1(3,3%)	2 (13,3%)*	1(3,3%)	6(13,3%)
Выраженная	0	1(6,6%)*	3 (10%)	2(4,4%)
Норма	28 (93,3%)	3(20%)*	5(16,7%)*	11(24,4%)*

Примечания -* ($p<0,05$) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 5. Comparison of motor development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 3rd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n =15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	1(3,3%)	9 (60%)*	21(70%)*	26(57,8%)*
Moderate	1(3,3%)	2 (13,3%)*	1(3,3%)	6(13,3%)
Pronounced	0	1(6,6%)*	3 (10%)	2(4,4%)
Standard	28 (93,3%)	3(20%)*	5(16,7%)*	11(24,4%)*

Notes -* ($p<0,05$) – the reliability of the difference with CG. - control group . ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Лёгкая степень изменений ИМР отмечалась в группе ЭНМТ у 9 (60%) пациентов, ОНМТ – 21(70%) и НМТ – 26(57,8%). Процентные значения умеренной степени были одинаково выше в группах ЭНМТ и НМТ – 13,3%, у детей с ОНМТ при рождении, умеренные расстройства определились в 1 случае (3,3%). Как видно из таблицы 5, данная степень нарушения ИМР имела значительное уменьшение по сравнению со вторым годом жизни. Отставание недоношенных детей на третьем году жизни в моторном развитии по сравнению группой контроля показывали следующие результаты: дети, рожденные с ЭНМТ, отставали в среднем на $3,9 \pm 1,08^*$ месяцев, дети с ОНМТ- на $4,3 \pm 0,62^*$ месяцев и дети с

НМТ на $3,2 \pm 0,53$ месяцев в корrigированном возрасте. Показатели выраженных изменений у обследованных детей не имели существенной разницы с показателями на втором году жизни.

Индекс психического развития определялся по следующим направлениям восприятия: объектная связанность, развитие концепции, память ребёнка, характеристика экспрессивного развития (лепет, жестикуляция, совместное общение, словарный запас); характеристика рецептивного развития (способность распознавать объекты, рисунки, понимание морфологических маркеров и вербальной чувствительности). Индекс психического развития по вышеуказанным параметрам и степень его отклонения на первом году жизни представлены в таблице 6.

Из таблицы следует, что задержка психического развития разной степени выраженности сохраняла свои высокие показатели по отношению к группе контроля; изменения выявлялись лишь в степени выраженности в группах. Так, лёгкие нарушения ИПР в группе ЭНМТ наблюдались у 8(53,3%) детей, ОНМТ -12(40%), без значимых различий между группами, а в группе НМТ - с достоверным различием с контрольной группой - 11 (24,4%) и 4 (13,3%) соответственно.

Таблица 6. Сравнение ИПР между контрольной группы и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на первом году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	4 (13,3%)	8(53,3%)	12(40%)	11 (24,4%)*
Умеренная	3 (10%)	4(26,7%)*	9(30%)*	19(42,2%)
Выраженная	0	2(13,3%)*	4(13,3%)*	7 (15,5%)
Норма	23(76,7%)	1(6,6%)*	5(16,7%)*	8(17,8%)*

Примечания -* ($p<0,05$) – достоверность различия с контрольной группой. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 6. Comparison of mental development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 1st years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	4 (13,3%)	8(53,3%)	12(40%)	11 (24,4%)*
Moderate	3 (10%)	4(26,7%)*	9(30%)*	19(42,2%)
Pronounced	0	2(13,3%)*	4(13,3%)*	7 (15,5%)
Standard	23(76,7%)	1(6,6%)*	5(16,7%)*	8(17,8%)*

Notes -* ($p<0.05$) – the reliability of the difference with CG- control group.. ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Умеренная степень преобладала у детей с НМТ – 19(42,2%). Достоверные различия с группой контроля отмечались в группах ЭНМТ – 26,7% и ОНМТ – 30%. Выраженные изменения, как и умеренные, чаще определялись в группе пациентов с НМТ – 7 (15,5%); значимые различия с контролем имели дети с ЭНМТ и ОНМТ. Установлено, что дети, рожденные с ЭНМТ, отставали в психическом развитии от контрольной группы в среднем на $6,9 \pm 1,24$ месяцев, дети с ОНМТ - на $6,7 \pm 0,35$ месяцев и дети с НМТ - на $5,7 \pm 0,48$ месяцев в корrigированном возрасте. На втором году жизни детей с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ определялось увеличение числа изменений ИПР умеренной степени по сравнению с прежними показателями, особенно в группах ЭНМТ и ОНМТ – 60% (26,7%) и 53,3% (30%) соответственно (таблица 7).

Таблица 7. Сравнение ИПР между контрольной группы и группами с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ на втором году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	5(16,7%)	3(20%)	6(20%)	12(26,7%)
Умеренная	2(6,7%)	9(60%)*	16(53,3%)*	20(44,4%)
Выраженная	0	1(6,6%)*	3(10%)	6(13,3%)
Норма	23(76,7%)	2(13,3%)*	5(16,7%)*	7(15,5%)

Примечания -* ($p<0,05$) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ -

экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 7. Comparison of mental development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 2nd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	5(16,7%)	3(20%)	6(20%)	12(26,7%)
Moderate	2(6,7%)	9(60%)*	16(53,3%)*	20(44,4%)
Pronounced	0	1(6,6%)*	3(10%)	6(13,3%)
Standard	23(76,7%)	2(13,3%)*	5(16,7%)*	7(15,5%)

Notes -* (p<0,05) – the reliability of the difference with CG. - control group . ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Значения же лёгкой степени психических нарушений достоверно снизились: в группе ЭНМТ с 53,3% до 20% случаев, ОНМТ - с 40% до 20%. Что же касается выраженных нарушений, то во всех трёх группах отмечалось уменьшение количества детей с данной степенью ИПР. Отставание недоношенных детей на втором году жизни в психическом развитии по сравнению с группой контроля показало: дети, рожденные с ЭНМТ, отставали в среднем на $5,6 \pm 1,01$ месяцев, дети с ОНМТ - на $5,1 \pm 0,33$ месяцев и дети с НМТ- на $4,8 \pm 0,53$ месяцев в корrigированном возрасте.

По результатам ИПР на третьем году жизни детей выявлено, что в группах ЭНМТ, ОНМТ, НМТ сохранялось доминирование отклонений умеренной степени, при этом в группе НМТ - с нарастанием количественных показателей – 26(57,8%) по сравнению с предыдущими обследованиями. Кроме того, у данной категории пациентов отмечалось снижение выраженности степени расстройств - с 13,3% до 6,7%; лёгкой степени - с 26,7% до 15,5% (таблица 8).

Таблица 8. Сравнение ИПР между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на третьем году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ(n = 45)
Лёгкая	3(10%)	3(20%)	5(16,7%)*	7(15,5%)
Умеренная	1(3,3%)	8(53,3%)	16(53,3%)*	26(57,8%)
Выраженная	0	1(6,6%)*	2(6,7%)	3(6,7%)
Норма	26(86,7%)	3(20%)	7(23,3%)*	9(20%)*

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 8. Comparison of mental development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 3rd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	3(10%)	3(20%)	5(16,7%)*	7(15,5%)
Moderate	1(3,3%)	8(53,3%)	16(53,3%)*	26(57,8%)
Pronounced	0	1(6,6%)*	2(6,7%)	3(6,7%)
Standard	26(86,7%)	3(20%)	7(23,3%)*	9(20%)*

Notes -* (p<0,05) – the reliability of the difference with CG. - control group . ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Отставание недоношенных детей на третьем году жизни в психическом развитии по сравнению группой контроля показывали следующие результаты: дети, рожденные с ЭНМТ, отставали в среднем на $4,6 \pm 1,4$ месяцев, дети с ОНМТ- на $4,2 \pm 0,41$ месяцев и дети с НМТ - на $3,2 \pm 0,46$ месяцев в корrigированном возрасте. По другим, отображённым в таблице №8 показателям, значимых изменений между группами и периодами не определялось. Достоверные различия были выявлены только с группой контроля.

Сравнительная оценка параметров ИПР с учётом возрастных периодов жизни детей,

рождённых с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ, показала, что критическим возрастам формирования психических нарушений у данной категории пациентов можно считать второй год жизни.

На первом году жизни по полученным результатам основных параметров ПИ дети обследуемых групп были разделены по степени тяжести поведенческих изменений, (таблица 9).

Таблица 9. Сравнение ПИ между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на первом году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	5(16,7%)	7(46,7%)*	14(46,7%)*	23(51,1%)*
Умеренная	1(3,3%)	4(26,7%)*	7(23,3%)	12(26,7%)
Выраженная	1(3,3%)	2(13,3%)*	5(16,7%)*	4(8,9%)*
Норма	23(76,7%)*	2(13,3%)*	4(13,3%)*	6(13,3%)

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 9. Comparison of behavioral development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 1st years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	5(16,7%)	7(46,7%)*	14(46,7%)*	23(51,1%)*
Moderate	1(3,3%)	4(26,7%)*	7(23,3%)	12(26,7%)
Pronounced	1(3,3%)	2(13,3%)*	5(16,7%)*	4(8,9%)*
Standard	23(76,7%)*	2(13,3%)*	4(13,3%)*	6(13,3%)

Notes -* (p<0.05) – the reliability of the difference with CG- control group.. ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

В процентном соотношении значительное преобладание имели нарушения ПИ лёгкой и умеренной степеней. Так, лёгкая степень в группах ЭНМТ и ОНМТ одинаково отмечалась в 46,7% случаев, а в группе НМТ - у 51,1% детей. Выраженная степень обнаруживалась намного реже: ЭНМТ – 2(13,3%); ОНМТ – 5(16,7%); НМТ – 4(8,9%). По результатам видно, что изменения показателей по сравнению с предыдущими касались только количественных перестановок внутри групп.

На втором году жизни по значениям ПИ (таблица 10) сохранялось преобладание и прирост отклонений лёгкой степени, которые особенно выделялись в группе детей с низкой массой тела – 28(62,2%).

Таблица 10. Сравнение ПИ между контрольной группой и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на втором году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	3(10%)	8(53,3%)	16(53,3%)*	28(62,2%)*
Умеренная	1(3,3%)	3(20%)	7(23,3%)*	8(17,8%)*
Выраженная	0	2(13,3%)*	3(10%)	4(8,9%)*
Норма	26(86,7%)	2(13,3%)*	4(13,3%)*	5(11,1%)

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 10. Comparison of behavioral development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 2nd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	3(10%)	8(53,3%)	16(53,3%)*	28(62,2%)*
Moderate	1(3,3%)	3(20%)	7(23,3%)*	8(17,8%)*
Pronounced	0	2(13,3%)*	3(10%)	4(8,9%)*
Standard	26(86,7%)	2(13,3%)*	4(13,3%)*	5(11,1%)

Notes -* (p<0.05) – the reliability of the difference with CG- control group. ELBW –extremely low

body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

Также отмечалось незначительное снижение числа умеренных нарушений в группе ЭНМТ – 3(20%) и более весомое - в группе детей с НМТ 8(17,8%). Положительное снижение выраженной степени было отмечено у детей, рожденных с ОНМТ – 10% (16,7%). Показатели нормы по сравнению с первым годом практически остались без изменений.

Отклонения ПИ на третьем году жизни также как и в предыдущих обследованиях имели свои особенности. Так, в группе ЭНМТ увеличился процент нарушений лёгкой степени 9(60%) и уменьшились показатели расстройств умеренной и выраженной степеней - 1(6,6%) и 1(6,6%) соответственно (таблица 11).

Таблица 11. Сравнение ПИ между контрольной группы и группами с ЭНМТ, ОНМТ и НМТ на третьем году жизни

Степень тяжести	КГ (n = 30)	ЭНМТ (n = 15)	ОНМТ (n = 30)	НМТ (n = 45)
Лёгкая	2(6,7%)	9(60%)*	18(60%)*	29(64,4%)
Умеренная	0	1(6,6%)*	6(20%)	9(20%)*
Выраженная	0	1(6,6%)*	1(3,3%)*	2(4,4%)*
Норма	28(93,3%)	4(26,7%)*	5(16,7%)*	5(11,1%)

Примечания -* (p<0,05) – достоверность различия с группой контроля. ЭНМТ - экстремально низкая масса тела, ОНМТ-очень низкая масса тела, НМТ-низкая масса тела.

Table 11. Comparison of behavioral development index between the control group and groups with extremely low body weight, very low body weight, low body weight at the 3rd years of corrected age

Degree of severity	CG (n = 30)	ELBW (n = 15)	VLBW (n = 30)	LBW (n = 45)
Easy	2(6,7%)	9(60%)*	18(60%)*	29(64,4%)
Moderate	0	1(6,6%)*	6(20%)	9(20%)*
Pronounced	0	1(6,6%)*	1(3,3%)*	2(4,4%)*
Standard	28(93,3%)	4(26,7%)*	5(16,7%)*	5(11,1%)

Notes -* (p<0.05) – the reliability of the difference with CG- control group. ELBW –extremely low body weight, VLBW-very low body weight, LBW-low body weight.

У детей с ОНМТ значения лёгких изменений ПИ увеличились с 16(53,3%) до 18(60%) случаев, при этом как и в группе ЭНМТ уменьшилось число детей с отклонениями умеренной – 6(20%) и выраженной степени – 1(3,3%); данные нарушения в группе контроля не отмечались. Практически та же картина наблюдалась у пациентов с НМТ, за исключением незначительного прироста расстройств умеренной степени – 9(20%) в связи с уменьшением числа выраженных нарушений – 2(4,4%).

При сравнении результатов ПИ по годам, было определено, что критическим для данной категории детей является первый год жизни, когда по сравнению с ранее проведёнными обследованиями отмечалось значительное нарастание показателей нарушений умеренной и лёгкой степеней. Полученные изменения ПИ в определённые периоды жизни ребенка возможно могут считаться факторами риска задержки психомоторного развития у детей, рожденных с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ.

Заключение

Таким образом, анализ отдельных индексов по методике Бейли продемонстрировал изменения в моторном, психическом и поведенческом индексах во всех исследуемых группах. Результаты, полученные при помощи шкалы Бейли, дают детальное представление о психомоторном состоянии ребёнка и могут указывать на возникновение возможных проблем в психомоторном развитии и на потребность тщательного динамического наблюдения за недоношенными детьми с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела.

По полученным данным, отставание недоношенных детей на третьем году жизни в моторном развитии по сравнению группой контроля показывали следующие результаты: дети с ЭНМТ - в среднем на $3,9 \pm 1,08$ месяцев, дети с ОНМТ - $4,3 \pm 0,62$ месяцев и дети с НМТ $3,2 \pm 0,53$ месяцев в корректированном возрасте. Отставание в психическом развитии по сравнению

группой контроля составило у детей с ЭНМТ в среднем на $4,6 \pm 1,4$ месяцев, у детей с ОНМТ - на $4,2 \pm 0,41$ месяцев и у детей с НМТ - $3,2 \pm 0,46$ месяцев в корректированном возрасте. Таким образом, чем меньше масса тела и срок гестации ребёнка при рождении, тем выше риск отставания/задержки в темпе развития когнитивной и моторной сферах.

Список литературы

1. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. – S.A., TX: Harcourt Assessment Inc. 2016.
2. Burnett A.C., Youssef G., Anderson P.J., Duff J., Doyle L.W., Cheong J.L.Y., et al. Exploring the "Preterm Behavioral Phenotype" in Children Born Extremely Preterm// J Dev Behav Pediatr. 2019. Vol.40, no. P. 200–7.
3. Chatzioannidis I., Kyriakidou M., Exadaktylou S., Antoniou E., Zafeiriou D., Nikolaidis N. Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants -a prospective study// Eur J Paediatr Neurol. 2018. Vol.22, no. 4. P.602–9.
4. Evensen K.A.I. et al. Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence // Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier. 2020. Vol. 25, no. 3. P. 1–11.
5. Gallini F, Coppola M, DeRose DU, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia// Early Hum Dev. 2021. Vol. 152, 8. P.105275.
6. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants// Hoskens J et al.// Early Human Development.2018, no 125. P.17-25.
7. Yates NJ, Feindel KW, Mehnert A, et al. Ex Vivo MRI Analytical Methods and Brain Pathology in Preterm Lambs Treated with Postnatal Dexamethasone// Brain Sci. 2020. Vol.10, no. 67. P.211-218.
8. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Клинические и структурно-функциональные респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и молодых взрослых// Терапия. 2019. № 5. С. 86-96.
9. Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л. и др. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее// Педиатрия. 2022. Т. 101. № 1. С. 8-20.
10. Карпова А.Л., Мостовой А.В., Харитонова Н.Р. и др. Влияние применения бычьего и свиного сурфактанта у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом на краткосрочные исходы: пилотное многоцентровое исследование// Педиатрия. 2020. Т. 99. № 3. С. 161-167.
11. Кешишян Е. С. Сахарова. Е. С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 104 с.
12. Кошманова А.Н., Максимов М.Л. Перспективы применения Кортексина// Врач скорой помощи. 2023. Т. № 4. С. 45-49.
13. Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения. 2023 <https://www.who.int/preterm-birth>.

References:

1. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development. 3rd ed. – S.A., TX: Harcourt Assessment Inc. 2016.
2. Burnett A.C., Youssef G., Anderson P.J., Duff J., Doyle L.W., Cheong J.L.Y., et al. Exploring the "Preterm Behavioral Phenotype" in Children Born Extremely Preterm. J Dev Behav Pediatr. 2019; 40(3):200–7.
3. Chatzioannidis I., Kyriakidou M., Exadaktylou S., Antoniou E., Zafeiriou D., Nikolaidis N. Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants -a prospective study. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(4):602–9.
4. Evensen K.A.I. et al. Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence // Semin. Fetal Neonatal Med. Elsevier. 2020; 25 (3): 1–11.
5. Gallini F, Coppola M, DeRose DU, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia. Early Hum Dev. 2021;152(8):105275.
6. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. Hoskens J et al. Early Human Development.2018; 125:

17-25.

7. Yates NJ, Feindel KW, Mehnert A, et al. Ex Vivo MRI Analytical Methods and Brain Pathology in Preterm Lambs Treated with Postnatal Dexamethasone. *Brain Sci.* 2020;10(67):211-218.
8. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Clinical and structural-functional respiratory effects of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and young adults. *Therapy.* 2019; 5:86-96.
9. Volodin N.N., Keshishyan E.S., Pankratieva L.L. and others. Strategies of Russian neonatology: challenges of the present and a look into the future. *Pediatrics.* 2022;101(1):8-20.
10. Karpova A.L., Mostovoy A.V., Kharitonova N.R. and others. The effect of the use of bovine and porcine surfactant in premature infants with respiratory distress syndrome on short-term outcomes: a pilot multicenter study. *Pediatrics.* 2020;99(3):161-167.
11. Keshishyan, E. S. Assessment of the psychomotor development of an early age child in the practice of a pediatrician / E. S. Keshishyan, E. S. Sakharova. – Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 104 p.
12. Koshmanova A.N., Maksimov M.L. Prospects for the use of Cortexin. An ambulance doctor. 2023; 4:45-49.
13. Born too early. A report on global action on preterm birth. The World Health Organization. 2023 [https://www.who.int>preterm-birth](https://www.who.int/preterm-birth).

Сведения об авторах

Эргашева Наргиза Насридиновна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский Государственный медицинский университет, doctor-n79@mail.ru

Юлдашева Гулхәё Исмоилжановна, докторант кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский Государственный медицинский университет, gyuldasheva@my.com

About the authors:

Ergasheva Nargiza Nasriddinovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics, Tashkent State Medical University, doctor-n79@mail.ru

Yuldasheva Gulkhayo Ismoilzhanovna, Doctoral Student at the Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics, Tashkent State Medical University, gyuldasheva@my.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Ergasheva N. N., Yuldasheva G. I., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Т. Н. Васина, Ю. Ю. Терехова, А. Д. Клейменов,

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
адрес: Россия, Орёл, Комсомольская, 95

Аннотация. *Введение.* Атипичный гемолитико-уремический синдром - хроническое системное заболевание генетической природы. Генетический дефект регуляции системы комплемента приводит её к перманентной, неконтролируемой, чрезмерной активации, ведущей к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла, развитию системной, комплемент - опосредованной тромботической микроангиопатии. В статье приведены основные клинико-диагностические критерии крайне редкого орфанного заболевания - атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей..

Описание клинического случая. Представлен клинический случай успешного лечения ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом на фоне применения таргетной терапии экулизумабом, с детальным анализом результатов комплексного обследования пациента, динамики клинико-лабораторных показателей на фоне лечения. На клиническом примере показана эффективность таргетной терапии при ранней диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциально-диагностического поиска, однако следует отметить, что основной причиной несвоевременной диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома является низкая информированность врачей об этом редком заболевании, современных критериях его диагностики и терапии. Представленный клинический случай имеет большой практический интерес для врачей педиатров, инфекционистов и других специалистов практического здравоохранения, студентов медицинских вузов. Своевременная же диагностика атипичного гемолитико-уремического синдрома, адекватная терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, сохранению жизни и снижению инвалидизации детей.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, орфанное заболевание, таргетная терапия.



Для цит Васина Т. Н., Терехова Ю. Ю., Клейменов А. Д. Атипичный гемолитико-уремический синдром в практике педиатра// Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 32-37. EDN IUNBAK

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN

T. N. Vasina, J. Yu. Terekhova, A. D. Kleimenov

*Orel State University named after I.S. Turgenev,
address: 95, Komsomolskaya, Orel, Russia.*Received
16.08.2024Revised
07.10.2024Accepted
11.11.2024

Annotation. *Introduction* Atypical hemolytic-uremic syndrome is a chronic systemic disease of genetic origin. A genetic defect in the regulation of the complement system leads to its permanent, uncontrolled, and excessive activation, resulting in generalized thrombus formation in the microcirculatory vessels and the development of systemic, complement-mediated thrombotic microangiopathy. This article provides the main clinical and diagnostic criteria for the extremely rare orphan disease known as atypical hemolytic-uremic syndrome in children.

Case description. The article presents a clinical case of successful treatment of a child with atypical hemolytic-uremic syndrome using targeted therapy with eculizumab, with a detailed analysis of the results of the patient's comprehensive examination and the dynamics of clinical and laboratory parameters during treatment. A clinical example demonstrates the effectiveness of targeted therapy in the early diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome.

Conclusion. The presented clinical observation demonstrates the complexity of differential diagnostic search, however, it should be noted that the main reason for the late diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome is the low awareness of doctors about this rare disease, modern criteria for its diagnosis and therapy. The presented clinical case is of great practical interest for pediatricians, infectious disease specialists and other specialists of practical healthcare, medical students. Timely diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome, adequate therapy, will contribute to reducing the severity of the disease, preserving life and reducing disability of children.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, rare disease, targeted therapy.



For citations: Vasina T. N., Terekhova J. Yu., Kleimenov A. D. Atypical hemolytic-uremic syndrome in the practice of a pediatrician. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2):32-37. EDN IUNBAK

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) - ультратраредкое, (орфанное) заболевание. Частота встречаемости которого 5-7 случаев на 1 000 000 взрослого и детского населения.

Цель нашего сообщения - показать на клиническом примере существующие на сегодняшний день возможности диагностики и перспективность патогенетической терапии экулизумабом пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

«аГУС - хроническое системное заболевание генетической природы. Генетический дефект регуляции системы комплемента приводит её к перманентной, неконтролируемой, чрезмерной активации, ведущей к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла, развитию системной, комплемент - опосредованной тромботической микроangiопатии (ТМА). Тромботическую микроangiопатию в настоящее время рассматривают как клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла» [6]. Гистологически ТМА характеризуется отёком эндотелиальных клеток деструкцией базальных мембран, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем мембаноподобного материала и образованием тромбов. Это приводит к окклюзии просвета сосудов, вызывая развитие ишемии практически во всех органах и тканях [7,8,1].

В основе а-ГУС лежит постоянная (хроническая) активация системы комплемента в силу нарушения контроля со стороны ряда регуляторных факторов, представленных как плазменными, так и мембранными белками, фиксированными на поверхности эндотелиальных клеток. Основными, часто встречающимися плазменными белками, регулирующими активацию системы комплемента, являются: CFH, CFI, MCP, THBD. Наиболее часто встречаются мутации CFH [1,6]. У пациентов с аГУС, имеющих мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, нарушается защита эндотелиальных клеток от активации системы комплемента. «Хроническая неконтролируемая активация комплемента, вызывает распространение системной комплемент-опосредованной ТМА, развитие полиорганной недостаточности с высокой вероятностью летального исхода и реальным риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности» [4].

Для развития аГУС необходимо наличие триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц. Самыми частыми триггерами являются инфекции, в первую очередь, дыхательных путей (грипп H1N1), ветряная оспа, инфекции желудочно-кишечного тракта [1,6].

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов, однако основными являются: тромбоцитопения, микроangiопатическая гемолитическая анемия, острое почечное повреждение. аГУС в большинстве случаев начинается внезапно, с появления неспецифических симптомов: слабости, утомляемости, гриппоподобного синдрома. Диарея предшествует началу заболевания в 20-30% случаев.

Поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без неё. При наличии диуреза появляется протеинурия, возможно появление гематурии. Примерно у 17% больных с аГУС острого почечного повреждения (ОПП) в дебюте заболевания может не быть. Может отмечаться умеренный мочевой синдром без нарушения функции почек. Терминальная почечная недостаточность у больных развивается независимо от характера манифестации заболевания [1,2,3]. Преимущественное поражение почек при аГУС обусловлено особой чувствительностью гломерулярного эндотелия к повреждению в результате нарушенной регуляции системы комплемента. У большинства пациентов отмечается выраженный отечный синдром. «Артериальная гипертензия развивается независимо от возраста вследствие ишемии почечной паренхимы, обусловленной ТМА. Причиной отеков является высокая сосудистая проницаемость, индуцированная компонентами системы комплемента (C3, C5), в силу освобождения большого количества гистамина» [1]. Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности, вплоть до судорог, ступора, комы. Могут отмечаться изменения со стороны миокарда, в виде дилатационной кардиомиопатии. Со стороны лёгочной системы возможно развитие геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослого типа. Может присутствовать абдоминальный болевой синдром с развитием острого панкреатита. Описаны случаи развития острого сахарного диабета. Примерно у 5% пациентов отмечается

полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА [1,2,3,4].

У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Однако, генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. У детей не зафиксировано случаев смерти в момент острого эпизода болезни, но процент терминальной почечной недостаточности у них достигает 20 - 40% [1,3].

При классическом течении аГУС у детей заболевание имеет неблагоприятный прогноз независимо от того, в каких регуляторных белках и компонентах системы комплемента выявлены мутации, а также когда выявить их не удается.

Критериями постановки диагноза А-ГУС являются: тромбоцитопения менее 150000 или снижение показателя тромбоцитов более 25% от базального уровня в силу деструкции их в кровеносном русле, усиленного потребления и внутрипочечной агрегации; микроангиопатическая гемолитическая анемия с появлением в мазке периферической крови шизоцитов более 0,1% - основного проявление пойкилоцитоза и гемолиза не иммунного генеза; отсутствие критериев STEC-ГУС, (отрицательные результаты посева и ПЦР кала на Шигатоксин); активность ADAMTS13 выше 5%. В отсутствие результатов анализа на ADAMTS13 - уровень креатинина сыворотки крови более 150 - 200 мкмоль/л или количество тромбоцитов более 30000/мм³ исключает диагноз тяжёлой недостаточности ADAMTS13; повышение уровня ЛДГ; снижение гаптоглобина.

Таргетная терапия аГУС проводится препаратом экулизумаб по схеме. Это гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает C5 компонент системы комплемента, отвечающий за активацию мембраноатакующего комплекса (МАК) и подавляет неконтролируемую активность комплемента. Экулизумаб является ингибитором активности комплемента, одобренным для лечения аГУС у детей и взрослых. Препарат зарегистрирован в России 23 сентября 2011 года. Длительность лечения экулизумабом не определена, считается, что терапия должна продолжаться пожизненно.

Описание клинического случая

Представляем клинический случай успешного применения препарата экулизумаб у ребёнка 1 года 4 месяцев с аГУС, девочка. Место постоянного жительства г. Курск. Ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гестоза первой половины, 2 срочных родов. Масса при рождении 3700 г, длина - 54 см, оценка по шкале Аpgar 8/9 балов. Вскрмливание грудное до года. Привита против туберкулёза, гепатит В, АКДС (2), полиомиелит (3). Перенесенные заболевания: ОРЗ (2 раза). Наследственность отягощена: у матери хронический пиелонефрит, у бабушки (м) - хронический цистит, у дедушки (м) - рак мочевого пузыря.

Заболевание развивалось постепенно с появления слабости, вялости, отмечалась однократная рвота. От предложенной участковым педиатром госпитализации мама отказалась. На третий день заболевания вновь появилась многократная рвота и ребёнок был доставлен санитарным транспортом в Курскую городскую детскую больницу, откуда на 2 день госпитализации мама с ребёнком самовольно покинула отделение. На пятые сутки заболевания состояние ребёнка ухудшилось за счёт нарастания интоксикационного синдрома, выраженной общей слабости, сонливости, появления периферических отёков, олигурии, макрогематурии. Ребёнок был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение теперь уже детской областной больницы города Курска и после врачебного консилиума, в условиях реанимобиля, в сопровождении реаниматолога девочка в тяжёлом состоянии была доставлена в реанимационное отделение НКМЦ имени З.И. Круглой города Орла.

При поступлении состояние оценивалось как тяжёлое. Кожные покровы бледные с иктеричным оттенком, на голенях единичные экхимозы, отечность век, кистей, голеней, стоп, гепато-lienальный синдром, артериальная гипертензия (120/90) мм.рт.ст. В общем анализе крови: Эр - $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нb - 74 г/л, Тг - 60 000, шизоцитоз (+++). В биохимическом анализе крови: белок - 53 г/л, мочевина - 22,8 мкмоль/л, креатинин - 141 мкмоль/л, билирубин - 16,8 мкмоль/л, АСТ - 85 е/л, К - 3,7 мкмоль/л, На - 141 мкмоль/л, СРП - 12 мг/л., ЛДГ - 2245 е/л. В общем анализе мочи - макрогематурия, протеинурия средней степени. При ультразвуковом исследовании - увеличение почек в размерах, тотальная гипоксия паренхимы, сглаженность кортико-медуллярной дифференциации (КМД); диффузные изменения паренхимы печени,

поджелудочной железы; явления дисхолии. В плевральных полостях, в перикарде, в боковых каналах брюшной полости, между петлями кишечника наличие жидкости от 10 до 40 мл. С первых дней пребывания ребенка в НКМЦ в лечении использовалось введение свежезамороженной плазмы (СЗП), плазмообмен. На 5 день пребывания в стационаре проведена первая инфузия экулизумаба в дозе 600 мг, затем еженедельно по 300мг в течение 2 недель. На фоне введения экулизумаба отмечалось улучшение общего состояния ребёнка, показатель эритроцитов возрос с 2,7 до $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – с 69 до 119 г/л, тромбоцитов - с 60 до $351 \times 10^9/\text{л}$, ЛДГ - 2131 до 847 е/л, нормализовались показатели мочевины, креатинина крови и мочи. Степень шизоцитоза уменьшился до 8:100, в последующем - до 1:100. Степень гематурии снизилась до 2-3 эритроцитов в поле зрения, протеинурии - от 7 г/л до 1 г/л. Отёчный синдром купирован на 9 сутки пребывания в стационаре.

Обсуждение

Диагноз аГУС подтвержден: активностью металлопротеиназы ADAMTS13 до 122% от уровня активности ADAMTS13 в контрольной плазме здоровых доноров, отрицательным анализом на шига-токсин, активностью компонента C3 системы коагуланта - 0,46 мг/мл (38% нормы), активностью компонента C4 - 650 мкг/мл (163% нормы).

Суммарная доза экулизумаба за время пребывания в стационаре составила 1200 мг. Кроме таргетной терапии проводилась инфузционная терапия с введением СЗП, эритроцитарной массы, антибактериальная, сеансы плазмафереза. Ребёнок вакцинирован первой дозой вакцины «Менактра»[9].

В больнице проведено 26 дней. Выписан с улучшением для наблюдения по месту жительства в город Курск. В 2,5 года проведено генетическое исследование, мутаций выявить не удалось, но учитывая возраст ребёнка, консиллиумом специалистов принято решение о продолжении введения экулизумаба. Наблюдение продолжается.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциально-диагностического поиска, однако следует отметить, что основной причиной несвоевременной диагностики аГУС является низкая информированность врачей об этом редком заболевании, современных критериев его диагностики и терапии. Представленный клинический случай имеет большой практический интерес для врачей педиатров, инфекционистов и других специалистов практического здравоохранения, студентов медицинских вузов. Своевременная же диагностика аГУС, адекватная терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, сохранению жизни и снижению инвалидизации детей.

Информированное согласие

От родителей получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования пациента и его лечения.

Список литературы

1. Гемолитико-уреический синдром // Клинические рекомендации. 2022.
2. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уреический синдром// Нефрология. 2012. Т.16. № 2. С. 16 –48.
3. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уреический синдром у детей // Практическая медицина. 2012. Т. 7. №62. С. 57 – 61.
4. Методические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. М.; 2018. С. 28.
5. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уреическом синдроме // Педиатрия. 2011. Т.90. № 4. С. 134 - 140.
6. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии гемолитико-уреического синдрома по итогам заседания // Москва. 2014.
7. Шанталь Луара. Гемолитико-уреический синдром. Детская нефрология / Под редакцией Лоймана Э., Цыгина А.Н., Саркисяна А.А. М.: «Литтерра». 2010. С. 184 – 193.
8. Bolton-Maggs P.H. Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome // F1000 Med Rep. 2010. Vol.2, no.73. P. 2–73.
9. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney Int. 2001. Vol. 60, no. 3. P. 831 - 846.

References:

1. Hemolytic-uremic syndrome // Clinical recommendations. 2022. (In Russ.).
2. Laura Sh., Fremy-Bachi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology. 2012; 16 (2): 16 - 48. (In Russ.).
3. Makarova T.P., Emirova H.M., Zverev D.V., Osipova N.V. Atypical hemolytic-uremic syndrome in children. Practical medicine. 2012; 7 (62): 57–61 (In Russ.).
4. Methodological recommendations for the vaccination of pneumococcal infection in children. M.; 2018; 28. (In Russ.).
5. Popa A.V., Lifshits V.I., Emirova H.M., Abaseeva T.Yu., Zverev D.V., Pankratenko T.E. Modern ideas about atypical hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics. 2011; 90 (4)134 - 140. (In Russ.).
6. Resolution of the Expert Council on optimization of approaches to the treatment of hemolytic-uremic syndrome following the meeting. Moscow. 2014. (In Russ.).
7. Chantal Loire. Hemolytic-uremic syndrome. Pediatric nephrology / Edited by E. Loiman, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan: "Litterra". 2010; 184-193. (In Russ.).
8. Bolton-Maggs P.H. Recent achievements in the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. F. 1000 Med. Rep. 2010; 2 (73): 2-73.
9. Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidneys. 2001; 60 (3): 831 – 846.

Сведения об авторах

Васина Тамара Николаевна – кандидат медицинских наук., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева e-mail: vasina.melnikova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4060-400X; SPIN ID: 3090-3508

Терехова Юлия Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева, e-mail: doc.terexova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3775-524X; SPIN ID: 8080-5580

Клейменов Александр Дмитриевич – клинический ординатор кафедры педиатрии, Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева,e-mail: dralkleymenov@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0001-0985-4403

About the authors:

Vasina Tamara N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: vasina.melnikova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4060-400X; SPIN ID: 3090-3508

Terekhova Yulia Yu. – Assistant of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: doc.terexova@mail.ru , ORCID ID: 0000-0003-3775-524X; SPIN ID: 8080-5580

Kleimenov Alexander D. – Clinical Resident of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, e-mail: dralkleymenov@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0001-0985-4403

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Vasina T. N., Terekhova J. Yu., Kleimenov A. D., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Л. Ю. Крошина^{1,2}, А. В. Злобина²

¹Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева,
адрес: Россия, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95

²Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой,
адрес: Россия, Орёл, Октябрьская, 4

Аннотация. Введение. Нарушение формирования пола (НФП) можно определить как гетерогенную группу врожденных заболеваний, обусловленных несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом. Распространенность данной патологии, учитывая врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), 1 случай на 4000-5000 новорожденных. Половая дифференцировка плода включает в себя процессы формирования, дифференцировки гонад, трансформации внутренних и наружных половых органов. Основной причиной НФП с кариотипом 46 XX является избыточная андрогенизация плода. Причинами внутриутробной вирилизации наружных половых органов могут быть присутствие в организме гена SRY, дисгенетичные гонады, производящие тестостерон или избыточная продукция андрогенов в коре надпочечников. ВДКН - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающих вследствие дефектов одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола. Верифицировать диагноз НФП позволяют данные неонатального скрининга, тщательно собранный анамнез, оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов цитогенетического, гормонального и молекулярно-генетического исследования.

Описание клинического случая. Клинический случай 1 описывает ребенка с сольтеряющей формой дефицита фермента 21-гидрокислазы. Продемонстрировано значение неонатального скрининга (исследование 17-OH-прогестерона) для ранней диагностики ВДКН и назначения заместительной терапии. Клинический случай 2 описывает пример овотестикулярного нарушения формирования пола 46XX. Показаны этапы диагностики и сложности, которые могут возникать при верификации диагноза у новорожденных с выявленным неправильным строением наружных половых органов.

Заключение. Комплексное обследование и мультидисциплинарный подход позволяют верифицировать диагноз при разных формах НФП, что влияет на дальнейшую тактику лечения, наблюдения и социальной адаптации ребенка, снижает риск злокачественных новообразований.

Ключевые слова: нарушение формирования пола; врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, неправильное строение наружных половых органов



Для цит Крошина Л. Ю., Злобина А. В. Дифференциальная диагностика нарушений формирования пола у детей на примере клинических случаев// Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 38-42. EDN VDIRDA

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES

L. Y. Kroshina^{1,2}, A. V. Zlobina²¹Orel State University named after I.S. Turgenev,
address: 95, Komsomolskaya, Orel, Russia.² Scientific and clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglaya,
address: 4, Oktyabrskaya St, Orel, RussiaReceived
15.08.2024Revised
04.10.2024Accepted
11.11.2024

Annotation. *Introduction. Disorders of sex development (DSD) can be defined as a heterogeneous group of congenital diseases caused by a mismatch between genetic, gonadal and phenotypic sex. The prevalence of this pathology, taking into account the Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), is 1 case per 4000-5000 newborns. Sexual differentiation of the fetus includes the processes of formation, differentiation of gonads, transformation of internal and external genitalia. The main cause of DSD with 46 XX karyotype is excessive androgenization of the fetus due to the presence of the SRY gene in the body or increased production of androgens by the adrenal cortex. CAH is a group of autosomal recessive diseases characterized by a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the cortisol synthesis in the adrenal cortex. The diagnosis of DSD can be verified by neonatal screening data, a carefully collected anamnesis, an assessment of clinical, laboratory and instrumental data, the results of cytogenetic, hormonal and molecular genetic studies.*

Case description. First clinical case describes a child with variant of 21-hydroxylase deficiency CAN. The importance of neonatal screening of Adrenogenital syndrome (17-OH-progesterone) for early diagnosis and prescription of hormone therapy has been demonstrated. Second clinical case describes a case of 46 XX ovotesticular disorder of sex development. The stages of diagnosis and the difficulties that may arise in verifying the diagnosis for newborns with identified abnormal structure of the external genitalia are outlined.

Conclusion. Comprehensive examination and a multidisciplinary approach make it possible to verify the diagnosis for various forms of neurofibromatosis type 1, which influences further treatment strategy, follow-up, and social adaptation of the child, and reduces the risk of malignant neoplasms.

Keywords: disorders of sex development, congenital adrenal hyperplasia, children, abnormal structure of the external genitalia



For citations: Kroshina L. Y., Zlobina A. V. Differential diagnosis of disorders of sex development in children on the example of clinical cases. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2):38-42. EDN VDIRDA

© Kroshina L. Y., Zlobina A. V., 2024

Введение

«Нарушение формирования пола (НФП) можно определить как гетерогенную группу врожденных заболеваний, обусловленных несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом» [3]. Распространенность данной патологии, учитывая врожденную дисфункцию коры надпочечников, 1 случай на 4000-5000 новорожденных. Половая дифференцировка плода включает в себя процессы формирования, дифференцировки гонад, трансформации внутренних и наружных половых органов [3]. Наличие гена SRY определяет дифференцировку гонады по мужскому типу, дифференцировка яичника зависит от генов DAX1, WNT 4 и пр. Этап окончательного формирования наружных половых органов по мужскому типу требует контроля андрогенами, по женскому – не зависит от гормонов. Основной причиной НФП с кариотипом 46 XX является избыточная андрогенизация плода. Причинами внутриутробной вирилизации наружных половых органов могут быть присутствие в организме гена SRY, дисгенетичные гонады, продуцирующие тестостерон или избыточная продукция андрогенов корой надпочечников. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающих вследствие дефектов одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола [2]. Подавляющее большинство случаев ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы. Клиническая картина заболевания обусловлена избытком надпочечниковых андрогенов в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности: срыгивания, рвота, отсутствие прибавки массы тела, электролитные нарушения. Исследование 17-OH-прогестерона в рамках неонatalного скрининга способствует ранней диагностике и своевременному назначению терапии [1]. При других вариантах НФП верифицировать диагноз позволяют тщательно собранные данные анамнеза, оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов цитогенетического, гормонального и молекулярно-генетического исследования. На клинических примерах продемонстрировать этапы дифференциальной диагностики нарушения формирования пола у детей, родившихся с неправильным строением наружных половых органов.

Описание клинического случая

Клинический случай 1. Ребенок А. 01.2023 г. р. При рождении выявлено неправильное строение наружных половых органов. Из анамнеза: от второй беременности, протекавшей с умеренным маловодием, фето-плацентарными нарушениями. Старший ребенок здоров. Роды в срок, без особенностей. При рождении масса тела 3330г, длина тела 48 см. Апгар 8/9 баллов. При поступлении в инфекционное отделение для новорожденных НКМЦ им. З.И. Круглой (на 2 сутки жизни) состояние средней тяжести. Масса тела 3060 г. сосет активно, необильно срыгивает после 1-2 кормлений. Кожные покровы иктеричные (II степени по Крамеру), гиперпигментация ареол, паховой области, половых губ, клитора. ЧД 48 в минуту; ЧСС 152 в минуту. Половые органы сформированы неправильно. Степень вирилизации по Prader III (гипертрофия клитора 2,0 см, отверстие урогенитального канала открывается у основания клитора, большие половые губы гипертрофированы, складчатые). Результат неонатального скрининга 17-OH 853 нмоль/л. 17-OH-прогестерон в сыворотке крови (методом ИФА) более 60 нмоль/л, калий 5,9 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л. Кариотип 46 XX. Заключение детского эндокринолога: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтерящая форма. С 5 дня жизни начата заместительная гормональная терапия гидрокортизон 15 мг/м2, флуидокортион 0,2 мг в сутки. Регистрация ребенка в женском паспортном поле сомнений не вызывала. В возрасте 7,5 месяцев в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена операция клиторолабиопластики. В настоящее время на фоне заместительной терапии клиническая и лабораторная компенсация.

Клинический случай 2. Ребенок В., 08.2023 г.р. Нарушение строения наружных половых органов заподозрено при скрининговом УЗИ плода. Из анамнеза: от беременности, на фоне низкой плацентации, стафилококковой инфекции, анемии. Двое старших детей здоровы. Роды срочные, оперативные (сужение таза). Масса тела 3800г, длина тела 54 см. Апгар 8/9 баллов. На УЗИ визуализирована матка в виде тяжа и яичники. Заключение генетика: нельзя исключить хромосомную патологию. Рекомендовано кариотипирование, перевод в инфекционное отделение для новорожденных НКМЦ им. З.И. Круглой. При поступлении (на 4 сутки жизни) состояние средней тяжести. Масса тела 3690 г. ЧД 48 в мин. ЧСС 148 в мин. Кормление по требованию, не срыгивает. Кожные покровы бледно-розовые, гиперпигментации нет. Половые

органы сформированы неправильно. Степень вирилизации по Prader III (гипертрофия клитора длиной 2,0 см, отверстие урогенитального канала открывается у основания клитора, большие половые губы гипертрофированы, складчатые). Результат неонатального скрининга 17-ОН 4,59 нмоль/л. Кариотип 46 XX. 17-ОН –прогестерон (методом ИФА): 14,2 нмоль/л (на 5 сутки жизни), 31,4 нмоль/л (на 10 сутки жизни). Калий от 3,3 до 5,0 ммоль/л; натрий от 141 до 145 ммоль/л. Тестостерон менее 0,2 нмоль/л. УЗИ органов малого таза: правая гонада 10x4,7мм в паховом канале, левая 9,4x5,7 мм в левом паховом канале (яички?). Заключение детского эндокринолога: Нарушение формирования пола? Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), вирильная форма? Рекомендовано проведение телемедицинской консультации с ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для выбора дальнейшей тактики лечения. В возрасте 14 дней возникли жалобы на набухание большой половой губы справа. Проведена ревизия в паховой области справа. Во вскрытых оболочках обнаружено образование розового цвета, похожее на яичник с маточной трубой с сохраненным кровообращением. По результатам комплексного обследования, проведенной ТМК зарегистрирована в женском паспортном поле. В 3 месяца обследована в НМИЦ эндокринологии. На основании мультистериоидного анализа ВДКН исключена. ЛГ 2,34 Ед/л, ФСГ 5,54 Ед/л (соответствует мини-пубертату), тестостерон 2,06 нмоль/л (0,2-2,2), эстрадиол 96,82 пмоль/л (50-120). Проведена проба с ХГЧ, подтвердившая наличие testiculärной ткани в организме (максимальный выброс тестостерона 12,2 нмоль/л), антимюллеров гормон 19,31 нг/мл (н 0,1-8,9). УЗИ органов малого таза: выявлена матка нормальных размеров, слева яичник 10x5мм, справа гонада не визуализируется (овотестис?). Проведено полное секвенирование экзома: обнаружен ген SRY (вероятна транслокация сегмента Y-хромосомы на X-хромосому). Диагноз: Овотестикулярное нарушение формирования пола, 46 XX. В возрасте 6 месяцев в НМИЦ эндокринологии проведена операция гонадэктомии слева, резекция правой гонады. Клиторолабиопластика. Результатами морфологического исследования подтверждено овотестикулярное нарушение формирования пола (НФП). Рекомендовано продолжить адаптацию в женском паспортном поле.

Обсуждение

Клинический случай 1 демонстрирует значение неонатального скрининга дефицита 21-гидроксиолазы при ВДКН в раннем установлении диагноза, верном выборе пола, назначении терапии до появления симптомов надпочечниковой недостаточности, которые могут угрожать жизни новорожденного. Клинический случай 2 демонстрирует сложности, возникающие в процессе выбора пола, установлении нозологического диагноза у детей, родившихся с неправильным строением наружных половых органов. В случае редких вариантов НФП точная верификация диагноза и выбор тактики дальнейшего лечения требуют обследования в условиях федеральных клиник. Это дает возможность задействовать весь арсенал имеющихся на сегодня диагностических возможностей. Выявление дисгенетичных гонад является показанием для оперативного удаления в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований.

Заключение

При нарушении формирование пола установление диагноза следует начинать как можно раньше. При ВДКН анализ результатов неонатального скрининга помогает избежать диагностических ошибок. Комплексное обследование и мультидисциплинарный подход позволяют верифицировать диагноз при более редких формах НФП, что влияет на дальнейшую тактику лечения, наблюдения и социальной адаптации ребенка, снижает риск формирования злокачественных новообразований.

Информированное согласие

Получены подписанные законными представителями пациентов информированные согласия на использование медицинских данных в научных целях в обезличенной форме. Дата подписания 10.04.2024 г.

Список литературы

1. Адреногенитальный синдром. 10 лет скрининга в Орловской области. Итоги / С. Н. Ставцева, Ю. Г. Колесникова, Т. И. Зубцова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 3. С. 84-88.
2. Карева М.А. Адреногенитальный синдром: современные аспекты диагностики и

лечения// Фарматека. 2011. № 1-11. С. 34–39.

3. Нарушение формирования пола: современное состояние проблемы (лекция) / Володько Е.А., Латышев О.Ю., Окулов А.Б., [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022. Т. 18, № 2. С. 58–69. doi:10.33029/1816-2134-2022-18-2-58-69

References:

1. Adrenogenital syndrome. 10 years of screening in the Orel region. Results /S.N. Stavtseva, J.G Kolesnikova, T. I. Zubtsova [and oth. Journal of scientific articles Health and Education in the XXI century. 2018; 20(3): 84-88 (in Russian).
2. Kareva M.A. Adrenogenital syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. Farmateka. 2011; 11(S1): 34–9 (in Russian).
3. Disorders of sex development: the current state of the problem (lecture). Volodko E.A., Latyshev O.Yu., Okulov A.B. [and oth.], Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2022; 18 (2): 58–69. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-2-58-69> (in Russian)

Сведения об авторах

Крошина Людмила Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», Орел, Россия, e-mail: lu-kr@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1058-1232>, SPIN ID 1927-9989

Злобина Анна Владимировна, врач неонатолог, БУЗ ОО «НКМЦ имени З.И. Круглой», г. Орел, Россия, e-mail: zlobinaanna@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9290-2761>

About the authors:

Lyudmila Yu. Kroshina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: lu-kr@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1058-1232>, SPIN ID 1927-9989

Anna V. Zlobina, Neonatologist, Z.I. Kruglay National Medical Center of the Orel Region, Orel, Russia, e-mail: zlobinaanna@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9290-2761>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Kroshina L. Y., Zlobina A. V., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Контрольный список подготовки материала к отправке

В качестве одного из этапов процесса отправки авторы должны проверить соответствие их материала всем следующим пунктам, материалы могут быть возвращены авторам, если они не соответствуют этим требованиям.

- Этот материал ранее не был опубликован, а также не был представлен для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).
- Файл с материалом представлен в формате документа OpenOffice, Microsoft Word или RTF.
- Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.
- Текст набран с одинарным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением URL-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.
- Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, которое можно найти на странице «О журнале».

Руководство для авторов Редактировать Руководство для авторов
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

«Иновации в медицине и фармации»

Правила подготовки авторских рукописей разработаны редакцией журнала согласно Национальному Стандарту РФ ГОСТ Р 7.0.7- 2021 с учётом Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

В РЕДАКЦИЮ ДОЛЖЕН БЫТЬ НАПРАВЛЕН ПАКЕТ СЛЕДУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ:

1. Текст статьи в формате *.doc, *.docx или *.rtf.. Статья будет проверена в системе Антиплагиат.
2. Сопроводительное письмо с подписями всех авторов в формате jpg или PDF

Статья должна сопровождаться письмом на имя главного редактора журнала. Письмо подписывается всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен ниже. Оригиналы документов запрашиваются редакцией при необходимости.

ОБЪЕМ СТАТЕЙ

- 1.Объем оригинальной и обзорной статьи (без учёта аннотации, сведений об авторах и списка литературы) должен быть **не менее 12 000 знаков с пробелами**.
- 2.Объем рукописи - клинического наблюдения должен быть **не менее 8 000 знаков с пробелами** (без учёта аннотации, сведений об авторах и списка литературы).

ОФОРМЛЕНИЕ ТЕКСТА

- 1.Текст должен быть напечатан с использованием шрифта Times New Roman. Размер 12 pt. Интервал 1. Поле с каждой стороны – 2,0 см. Абзац 1,25 см. Страница формата А4 расположение листа – книжное.
- 2.Запрещается использование автоматического переноса слов и нумерованных списков в тексте и при оформлении списка литературы.

ОФОРМЛЕНИЕ СТАТЬИ

Титульная страница должна содержать:

- 1.Классификатор УДК: при подготовке статьи в верхнем левом углу необходимо указать шифр классификатора УДК по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках, или с помощью интернет – ресурса <http://teacode.com/online/udc>
- 2.Название статьи заглавными буквами на русском и английском языках. Название отражает суть статьи и должно включать информацию, позволяющую наряду с аннотацией быстро идентифицировать статью при электронном поиске.
3. Имена, отчества и фамилии авторов на русском и английском языках. Например:
И. С. Петров / I. S. Petrov
4. Наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) на русском и английском языках, указываются страна, город, почтовый адрес.

5. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений. Например:

¹ Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева, адрес: Россия, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, ул. Трубецкая, 8

Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

6. В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы), указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Пример –

А. И. Мальцев^{1,2}

¹ Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева, адрес: Россия, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, ул. Трубецкая, 8

Ко всем оригинальным и обзорным статьям прилагается структурированная аннотация (*abstract*) на русском и английском языках. Она должна включать обязательные рубрики: Цель (*Aim*), Материал и методы (*Material and methods*), Результаты (*Results*), Заключение (*Conclusion*). Объем резюме (как в русской, так и в английской версии) от 200 до 300 слов.

К описанию клинического случая прилагается структурированная аннотация (*abstract*) на русском и английском языках, которая должна содержать: Введение (*Introduction*), Описание клинического случая (*Case description*), Заключение (*Conclusion*). Оптимальный объем аннотации – 200-300 слов.

После резюме или аннотации приводятся «ключевые слова» (*keywords*) на русском и английском языках. Ключевые слова пишутся маленькими (строчными) буквами. Необходимо указать ключевые слова – 5-10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. **Аннотация и ключевые слова не должны содержать аббревиатур и сокращений, кроме общепринятых в мировой научной литературе.**

Структура оригинальной статьи

1. Введение. В этом разделе описываются состояние изучаемой проблемы и ее актуальность.

2. Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна. Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (изучаемая популяция, способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля). **Описывая статистические методы, необходимо подвергать полученные данные количественной оценке и представлять их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими как доверительные интервалы).**

В раздел необходимо включить заявление, что исследование было утверждено или исключено из необходимости проводить такое утверждение этическим или любым другим уполномоченным комитетом (локальным или национальным). Если официального комитета по этике в учреждении нет, следует включить заявление, что исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

3. Результаты должны быть представлены в логической последовательности в виде текста, таблиц и рисунков. В первую очередь следует описывать наиболее важные результаты. Не требуется повторять все данные из таблиц и рисунков в тексте, достаточно выделить либо обобщить наиболее важные наблюдения.

4. Обсуждение. Полезно начать обсуждение с краткого изложения основных результатов исследования, разъяснения возможных механизмов их появления или представить объяснение этих данных.

5. Результаты и обсуждение можно объединить.

6. Выводы (Заключение) – основные выводы исследования.

7. Список литературы / References.

Структура обзорной статьи

Обзорная статья – это не перечисление фактов и констатация современного состояния вопроса, а представление нового взгляда автора на ранее описанные явления, переосмысление и поиск новых подходов к их трактовке. Следовательно, обязательной частью обзорной рукописи должно являться **обсуждение** (оно может быть выделено в отдельный раздел либо планомерно проходить сквозь весь текст).

1. Введение. В нем указываются все использованные источники первичной информации (полнотекстовые и реферативные базы данных), а также описывается процедура поиска (названия баз данных, фильтры и ключевые слова, дополнительные условия отбора первоисточников).

2. Для облегчения восприятия обзорная рукопись должна быть **структурирована на смысловые разделы**, а также содержать необходимый графический материал для облегчения восприятия текста.

3. Заключение (оформляется в виде цельного текста, а не нумерованных выводов).

Структура описания клинического случая (клинического наблюдения)

1. Актуальность. В разделе следует объяснить, почему случай является важным. Оптимальный объем – 1-3 абзаца.

2. Описание клинического случая

3. Обсуждение (должно касаться именно того случая / серии случаев, которые представлены в статье).

4. Заключение (тезисы, суммирующие самые значимые мысли, которые читатель обязательно должен запомнить из статьи)

5. Информированное согласие. Укажите и таким образом подтвердите, что получено подписанное пациентом (его законным представителем) информированное согласие на публикацию описания клинического случая (*Пример:* «От пациента (родителя, законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания ДД.ММ.ГГГГ)»). Как вариант, укажите, что получено подписанное пациентом (его законным представителем) информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (*Пример:* «От пациента (родителя, законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания ДД.ММ.ГГГГ)»).

Инновации в медицине и фармации
сетевое издание

16+

ТОМ 1 №2 2024

Адрес редакции: 302026, Орловская обл., г. Орёл, ул. Комсомольская, д. 95, к. 3

Телефон редакции 8 (4862) 43-21-82, e-mail: iafilina@yandex.ru

Учредитель и издатель: ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»

Главный редактор – И.А. Снимщикова

Ответственный секретарь – И.А. Филина

Верстка выпуска – Е.Ю. Кузнецова

Переводчик – П.С.Даниелян

Подписано к размещению – 14.11.2024

Дата выхода в свет – 18.11.2024

Формат: А4; тираж: 30 эк.



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2024 ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»